PHARMA ORGANIC

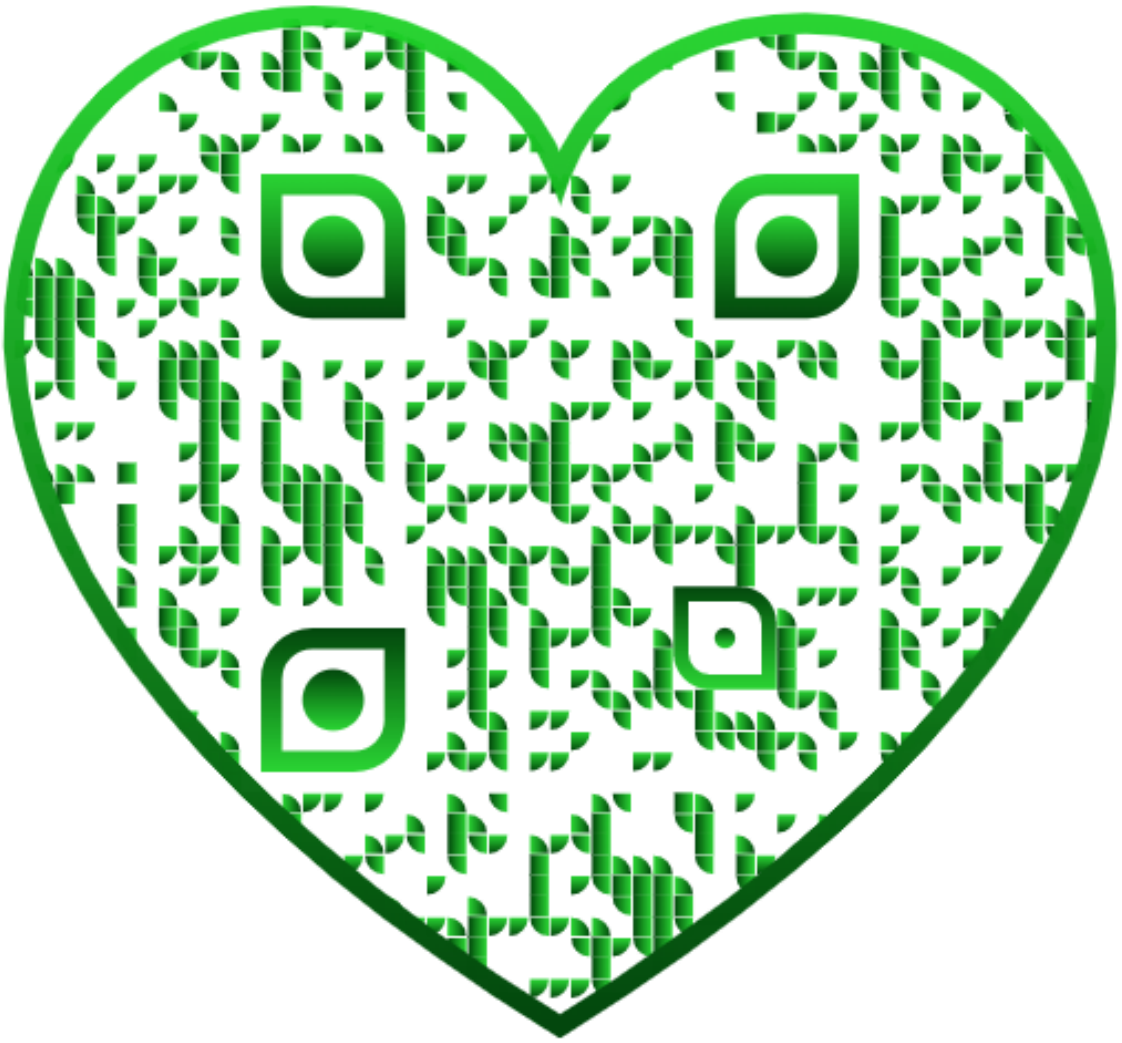
Metabolism
PART 1

harmacgy
فارمسجي

Done By:

Mohammad Al-Hamzeh

Atallah Husban & Haneen Abbad



Metabolism- part 1

قبل ما نبدا شرح احكيلكم شوي عن مادة الفاينال مشان تعرفو شو عم تدرسو مادة الفاينال بتحكي عن التفاعلات يلي بتصير داخل الجسم و كيف رحلة المركب بتكون من لما يدخل الجسم لحد ما يطلع منه و شو اشكاله و كيف تفاعلاته رح نحكي عن كل المجموعات الوظيفية و كل مجموعة شو تفاعلاتها لهيك مهم نكون عارفين اشكالهم و نميز بينهم

Metabolism is a term that is used to describe all chemical reactions involved in maintaining the living state of the cells and the organism. Metabolism can be conveniently divided into two categories:

- **Catabolism - the breakdown of molecules to obtain energy**

glycogen ⟶ Glucose + ATP

- **Anabolism - the synthesis of all compounds needed by the cells**

Glucose + ATP ⟶ glycogen

حكينا كلمة ميتابولزم معناها انه انا بدي اوصف تفاعل كيميائي داخل الخلايا و اله نوعين يا هدم المركبات مشان احصل على طاقة بسميه كتابولزم او بناء المركبات و بسميه انابولزم

We are however going to discuss the Drug Metabolism (slightly different), and to understand this concept let's take the following example.

In general, most drugs, are lipophilic (dissolve in non-polar solvents)

Now if a patient (مريض) take a certain drug, it will diffuse through the cells plasma membrane >> because it is lipophilic<< and then it would be distributed throughout (عبر) the body until it reaches the target site (الموقع الي رح يقوم بعمله فيه)

After the drug achieve its pharmacological activity, it needs to be excreted (يخرج) from the body or it would accumulate (يتراكم) and possibly do harm.

the drug is excreted via urine (from the kidney> major pathway) or stool >> for the drug to be excreted via urine>> it must be polar>Hydrophilic (dissolve in water) <

renal filtration accounts for most drug excretion. About one fifth of the plasma reaching the glomerulus is filtered through pores in the glomerular endothelium; nearly all water and most electrolytes are passively and actively reabsorbed from the renal tubules back into the circulation. However, polar compounds, which account for most drug metabolites, cannot diffuse back into the circulation and are excreted

through urine unless a specific transport mechanism exists for their reabsorption (eg, as for glucose)

فكرة التشابتر كله هون اقلكم باختصار هلأ انا عندي دوا بدخل الجسم و من الجسم بده يدخل على الخلية (عبر الغشاء البلازمي) جملة عبر الغشاء البلازمي معناها لازم يكون lipophilic طيب بعد ما دخل الدوا و عمل شغله بدي اطلعه (عن طريق البول) هاي الجملة معناها لازم يكون hydrophilic مشان البول اغلبه مي فبطلع معه ولا رح يتراكم بالجسم ف فكرة البارت هاد اني كيف احول من lipophilic ل hydrophilic عن طريق العب بالقطبية تبعت المركب

but if you remember, we said that most drugs are lipophilic.
This is where metabolism comes in> it is the transformation of the drug from lipophilic to hydrophilic.

- Drugs should have certain lipid solubility (*lipophilic*) to be absorbed.
- *I*n the body, they are mostly passively transferred into the tissues where they act on the receptors (do its pharmacological activity).
- *I*f highly lipid soluble will not be eliminated from the body and would accumulate.
- *T*o be excreted in the urine (*major excretion site*) a drug has to be polar enough to dissolve in water.
- The introduction of small polar groups into the molecule (*metabolism*)

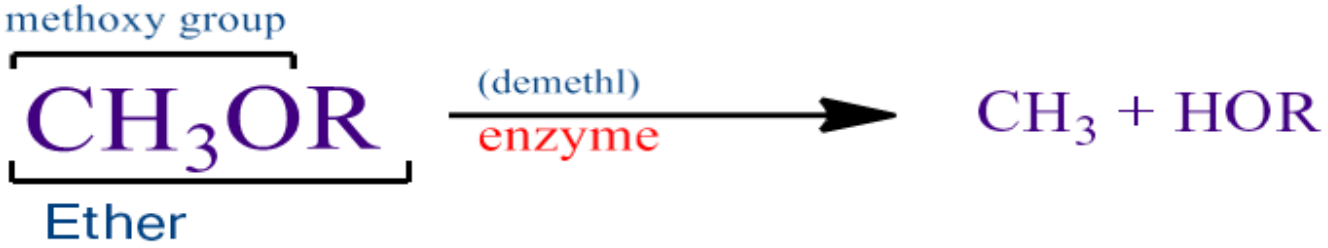
مقدمة لفهم موضوع التشابتر

Metabolism: Biochemical modification or degradation, usually through specialized enzymatic systems, often converts lipophilic chemical compounds into more readily excreted polar products

Non-specific enzymes such as Cytochrome P450 enzymes, add polar functional groups to wide variety of drugs.

Other group of enzymes unmask already polar groups such as methoxy group that when demethylated (يعني نفصل مجموعة الميثل) (de= remove) will give hydroxyl group

عشان اعمل هالتفاعلات بحاجة ل انزيمات منهم سايتو كروم p450 يلي بضيف مجموعة قطبية و هاد يلي بدي اياه او انزيمات تانية بتحذف مجموعة وظيفية



drug metabolism reactions are classified under 2 categories: Phase-I or Phase-2

these reactions make the lipophilic compound (drug) more hydrophilic and thus easier for it to be excreted through urine.

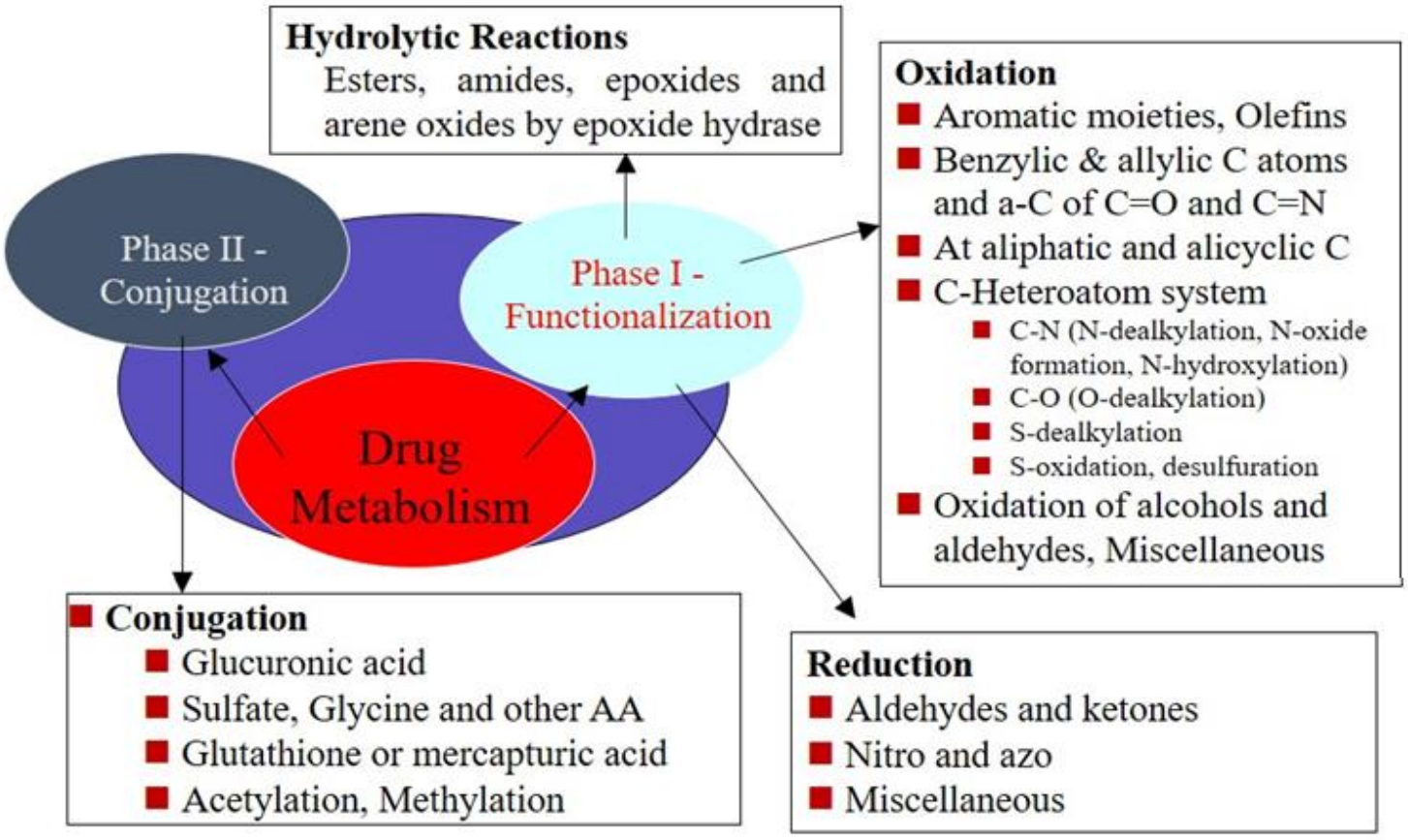
Phase-I reactions: also called Functionalization reactions as they add new functional groups to the compound and these reactions in general are

1.Oxidation 2.reduction 3.hydrolysis

Phase-2 reactions: or conjugation reactions (means the making of new covalent bond), which is attaching the drug with a very polar group. The main reaction of this phase are the conjugation reactions

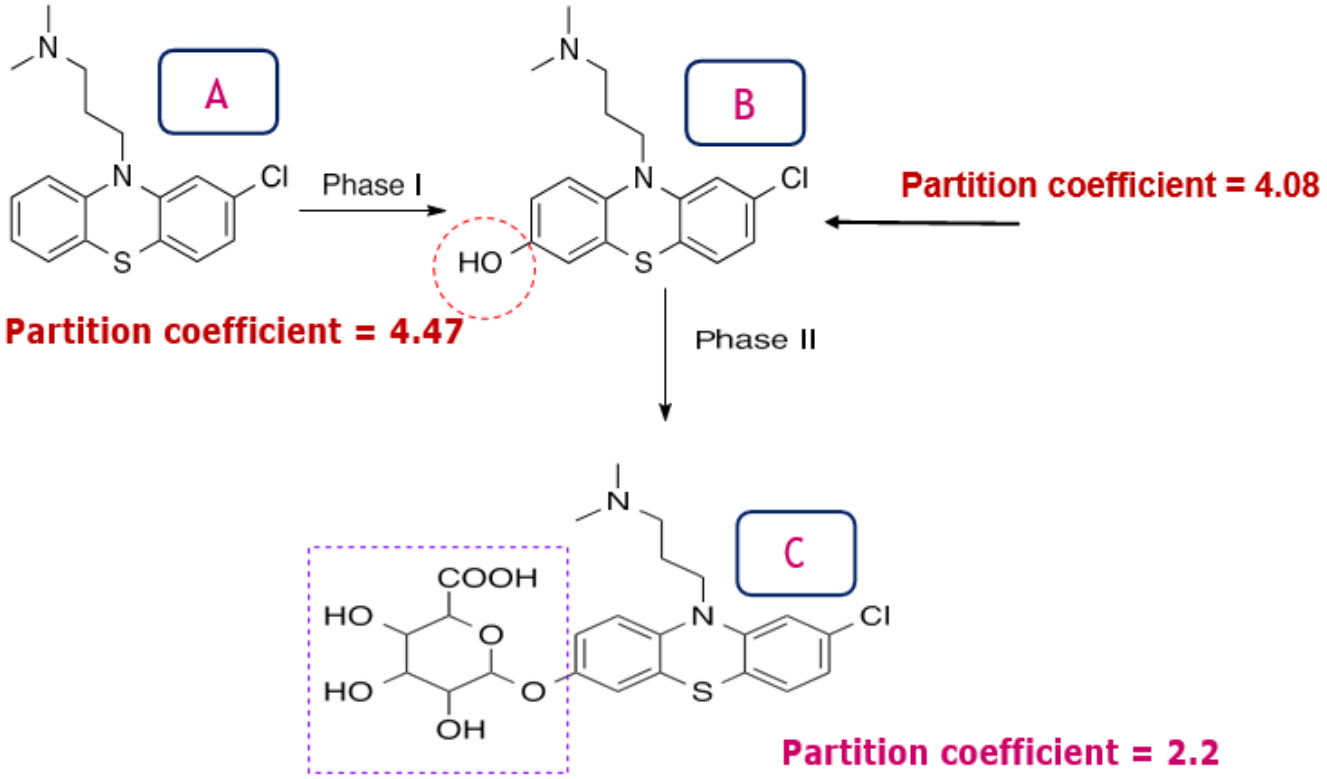
الميتابولزم للدوا بتنقسم لجزئين الجزء الاول فكرته اني اضيف مجموعة جديدة و الجزء التاني اني اربط المركب يلي طلع معي من الجزء الاول بروابط تساهمية مشان يصير بولر اكتر و اكتر

هون مخطط يرتبلكم الافكار قبل ما نبدا فيها كل فيز شو تفاعلاته و كل ما تخلصو تفاعل ارجعو عليه و اقرأوه مشان تثبت المعلومات



Let's take an example to understand the metabolism concept and then we will discuss each reaction.

خلونا ناخد هاد المثال نفهم الكونسبت تبع التشابتر و بعدها نبدا نفصل



هون بدينا من المركب A صار فيز ون و خليته اكتر قطبية مركب B لما ضفت عليه مجموعة OH و بعدين مر ب فيز تو و ربطته مع مركب جديد بس انتبهولي على شغلة ال Partition coefficient انه كل ما قل الرقم عم بصير المركب مور بولر

See in here, compound A, underwent Phase 1 reaction and became more polar >notice the new OH group added

And then compound (B) gone under another reaction (phase 2) and became more polar >> see the the new group that got attached to the drug through a covalent bond.

Now, we have what's called Partition coefficient (and it is expressed as log p, p= Partition coefficient).

It is defined as: a well-established measure of the compound's hydrophilicity and since we use log p to express it. high log p values cause poor absorption or permeation
(نفس مبدأ ال PKa انه كل ما قل قيمته زادت الحمضية عشان هو log)

So as log p decrease the polarity increase and thus solubility in water increase and it became more prone (اكثر عرضة) to excretion through urine.

الفكرة من الاخر انه انا بدي اخلي المركب مور بولر ،ليه ؟ مشان يصير اكثر ذائبية بالماء، ليه ؟ مشان يطلع مع البول ، ليه ؟ مشان ما يتراكم بالجسم و يعمل تسمم

Knowledge of the metabolic pathways enable the medicinal chemist to know the products expected to be formed

The main site of these reactions is the liver but could be found in gut wall, blood plasma and other tissues.

Drugs in general could be exposed to more than one reaction of metabolism, but each reaction happens at a time (كل كل مره بتفاعل تفاعل واحد و بعد هيك يمكن يتفاعل تفاعل ثاني حسب الحاجه لكن تفاعل بحدث على حدى)

المركب A هو عبارة عن الدوا و المركب B و C هاي المركبات طلعت بعد التفاعلات يلي صارت على الدوا و بدنا نعرف انه الدوا ممكن يكون اله اكتر من تفاعل و اكتر من شكل و بختلف من جسم لتاني لهيك انا هون رح اهتم بكل الاشكال النظرية يلي ممكن تطلع حتى لو ما كانت موجودة بالجسم نظرًا لاختلاف ظروف التفاعل من حدا ل حدا

COMPOUND A is called "the drug" which underwent metabolic reactions (phase 1 and 2 reactions)

Now compound B would be called a "metabolite product" and C as well

The drug can have many metabolite products possibilities, in theory but in reality there are a selected few metabolite product and those actual metabolite products are isolated from the body and that's how we came to know them.

The drug can undergo phase 1 reaction and then phase 2, it can also go under phase 1 reactions twice or even go directly to phase 2 reactions as metabolites in rats not necessarily the same as humans

Both Phase-I, Phase-II are species specific, so what is found in vivo (inside the body) studies

This means, that the metabolite for example found in the rats from some drug, doesn't have to be the same metabolite that would be found in humans for the same drug.

بدنا نعرف انه مو شرط انا ابدا ب فيز ون و وراها فيز تو ... عادي ممكن اعمل فيز ون مرتين او اعمل فيز تو بعدين ون و بدنا نعرف انه طريقة التفاعل بجسم الانسان بتفرق عن الطريقة يلي انا كنت اجرب فيها على الفئران و هاي اللقطة تبعت اختلاف التفاعل ب اختلاف الكائن الحي بسميها species specific

يعني انه ناتج الميتوبولازم في الفئران مثلا لعقار معين، ليس بالضرورة يكون نفس الناتج في جسم الانسان لنفس العقار.

Also both of these reactions are regio-specific and stereo-selective

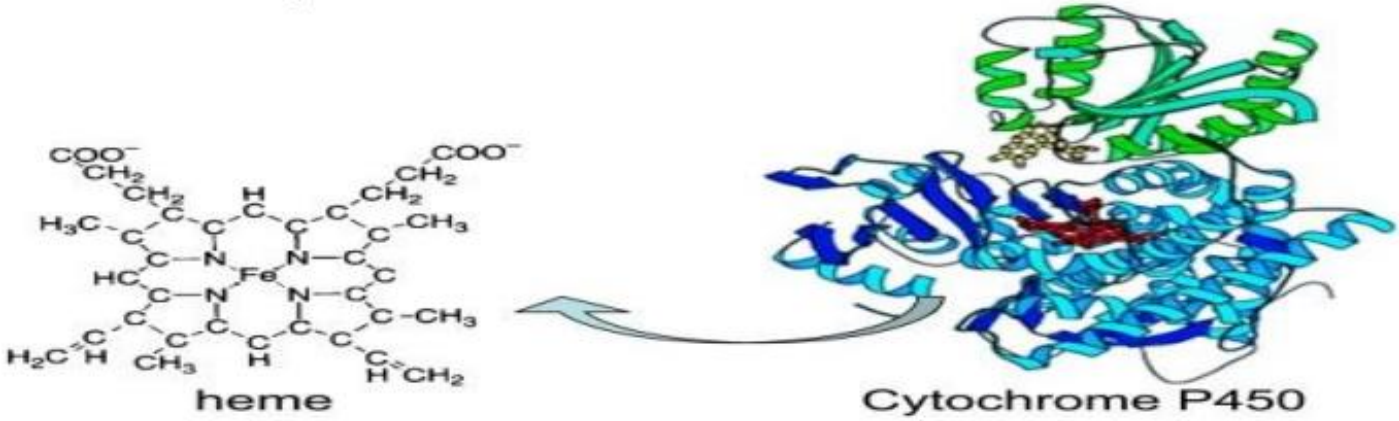
These metabolic reactions are catalyzed by **enzymes,** and these enzymes are highly selective.

For the regio part, they differentiate (يفرق بين) between a primary amine and secondary amine for example.

And the stereo, that it can differentiate between stereoisomers and would react with cic isomer and leave the trans and so on.

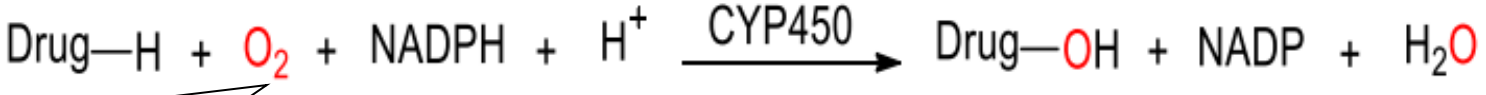
في كمان مصطلحين بدي اعرفهم الاول ريجو سبيسفك يعني الدوا بقدر يميز بين المجوهات الوظيفية و مكانها لو كان برايمري او سكندري او يكون عندي مجموعتين كيتون و يختار وحدة منهم و المصطلح التاني هو ستيرو سبيسفك يعني الدوا بقدر يفرق بين R و S و يقرر يتفاعل من فوق او من تحت

Cytochrome P450 monooxygenases system (important): The most important enzymes in metabolism and are positioned in liver cells



- These are haemo-proteins (contain heme and iron), act by catalyzing reactions that split molecular oxygen (O2), one for the drug and the other as water molecule. [belong to enzymes called monooxygenases].

هاد الانزيم شو فكرته بكون عندي جزيء O2 شو بعمل بياخد اكسجينة و بعمللها انسيرشن عند الدوا و الاكسجينة للتانية بعمل منها جزيء ماء رح تسمعو كلمة انسيرشن كتير معناها مبدئيًا انه بكون الدوا عنده ذرة هيدروجين بروح اجيب اكسجين و بتحط حالها بالنص بين المركب و الهيدورجين تبعته ف بصير عندك اوكسجين و هيدورجين يلي هي مجموعةOH



This molecule splits in 2 half's One oxygen gets inserted between the H and the drug (forming OH group) and the other is used to form water molecule

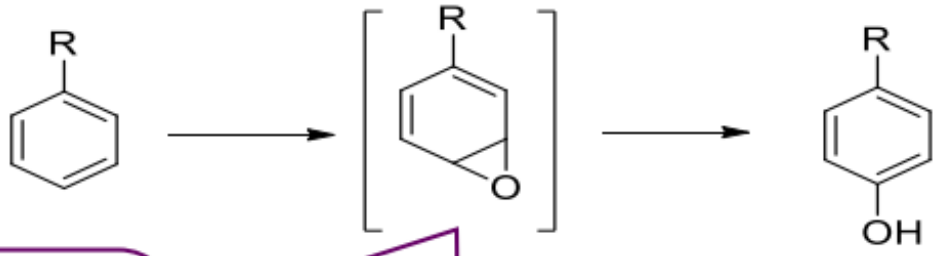
There are 33 enzymes of P450, classified to four groups CYP1 -CYP4

Phase-I reactions

هلأ رح نبدا نحكي بالتفصيل و نبدا ب اول مجموعة اكسدة مركب اروماتك بدي تعرفو مصطلح اسمه Arenol نيجي نفصله Aren يعني هاد المركب اله جزء اروماتك و ol يعني جزء منه كحول

We will now discuss every reaction. And let's start with phase 1 oxidation reaction

Metabolic Aromatic Oxidation



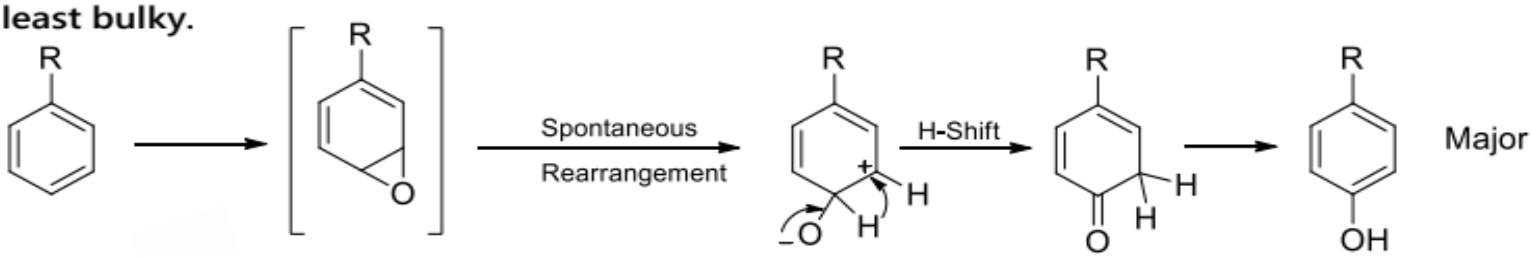
Starting material
Arenes: are aromatic hydrocarbons
in our course it is going to be a benzene with any R group where R= hydrocarbon

The intermediate
(important and you should recognize any intermediate we encounter, يعني احفظهم)
This is an epoxide called arene oxide.

It is quite reactive compound and the major pathway for it is spontaneous Rearrangement to give an arenol

"Oxidation of aromatic moieties >moieties mean part of (و المقصود مركبات فيها جزء اروماتك) which are also (arenes), give arenol.

Most of the hydroxylation processes occur at *para*- position, because it would be the least bulky.



Arene Oxide

Arenol

Arene oxides intermediates are extremely toxic, are highly electron deficient thus react with any nucleophile in the body

Just know the reactant> to know when to apply such a reaction
know the intermediate
and of course the metabolite product

هسا حاليا الي بصير بالتفاعل السابق هو التالي:
عندنا جزيء اكسجين O2 رح يجي الانزيم الي حكينا عنه و يقسمه الي ذرتين, وحده من الاكسجينات بتهاجم الارين و بتكون الepoxide , هسا الايبوكساید جدا غير مستقر و شديد التفاعل و لذا حسب الظروف رح يتفاعل بطريقه ما (رح نناقش الطرق الأخرى لقدام) لكن ال major pathway هو انه يعمل H-shift و يكون ال Arenol

The oxidation of arenes (hydroxylation) is governed by (يعتمد على):

1. Steric factor: of which we will not focus on.
2. Electronic factor: which is how reactive the benzene ring is (In general, electron rich rings are hydroxylated faster, while deactivated rings attached to (COOH, Cl, N^+R3, SO_2NHR) usually resistant or slowly hydroxylated)

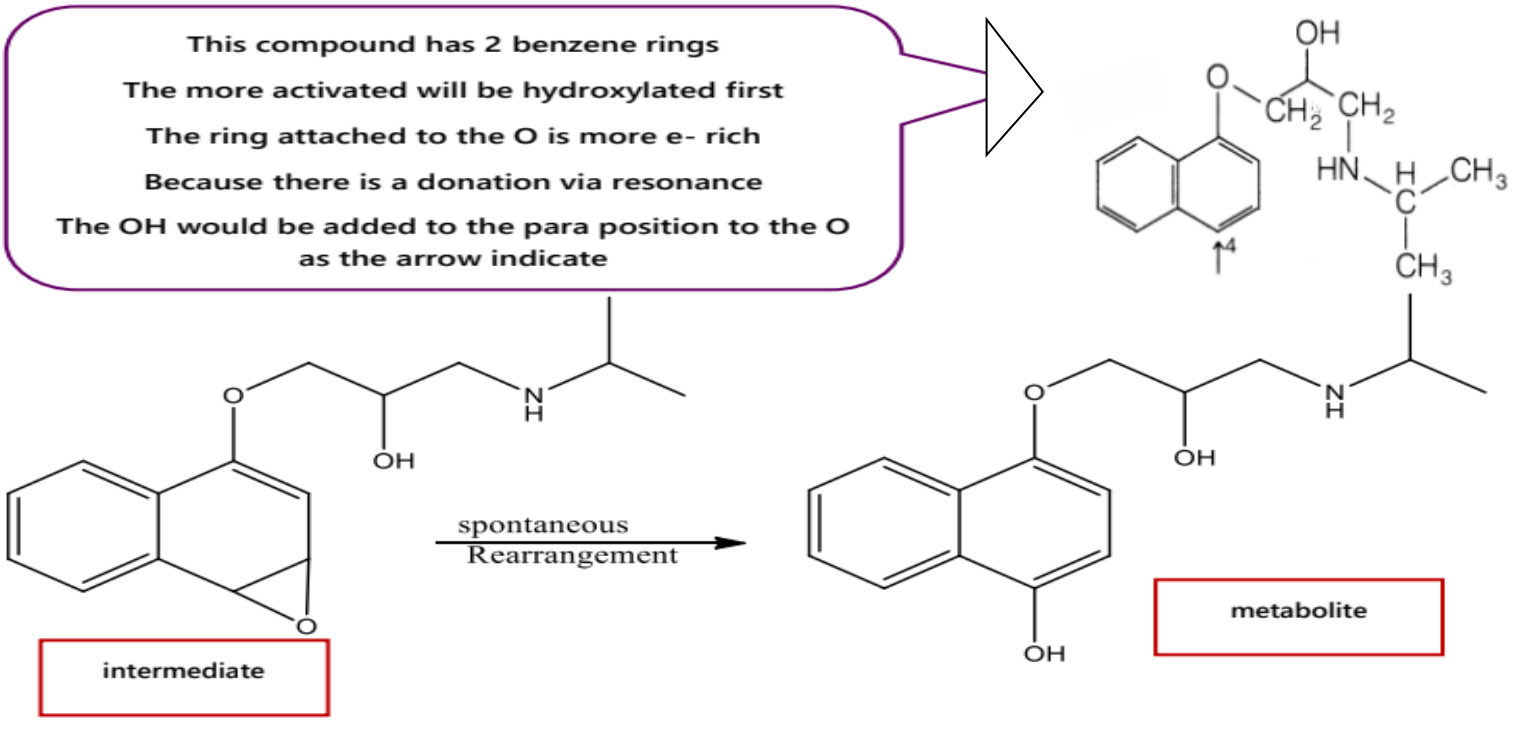
كسدة الارينز بعتمد على عاملين و مهم نفهمهم اول عامل منعرفه و حكينا عنه يلي هو الستيرك فاكتور ومو موضوعنا اصلًا بهاد التشابتر و العامل التاني يلي هو الالكترونات بدنا نتزكر انه ال EDG بعملو اكتڤيتنج للبنزين رنج و هاد شي يلي بدي اياه و انه ال EWG بعملو دي اكتڤيتنج للبنزين رينج و الانزين بدور على اكتر حلقة رياكتف و بتفاعل معها

If a benzene ring has 2 deactivating groups then, this benzene ring is resistant (مقاومة) to hydroxylation

If it has only one, then it is slowly hydroxylated.

If there are two aromatic rings in one compound, it is expected to hydroxylate the electron rich ring first.

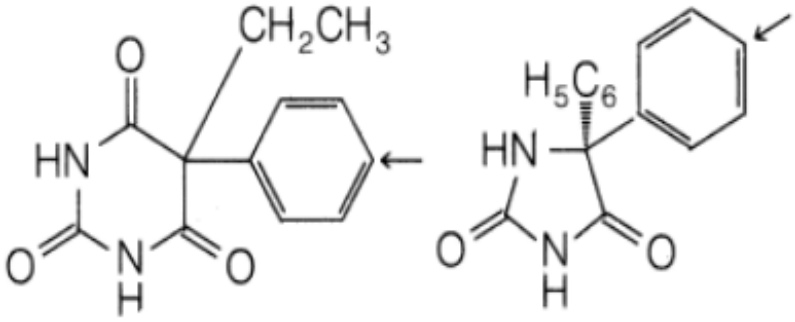
انه في احيانًا بقلك البنزين رنج هاي resistant و ما بتعمل هيدروكسليشن شو يعني هيك ؟ هاي الجملة بحكيها لما يكون عندي حلقة بنزين عليها مجموعتين EWG بمنعوها من انه تتفاعل طيب لو كان عليها مجموعة وحدة بس EWG عادي بمشيها بس انه التفاعل بكون بطيء



The arrow indicates where the OH will be added

A benzene ring attached to hydrocarbon

The metabolite product would be the hydroxylation of the benzene ring



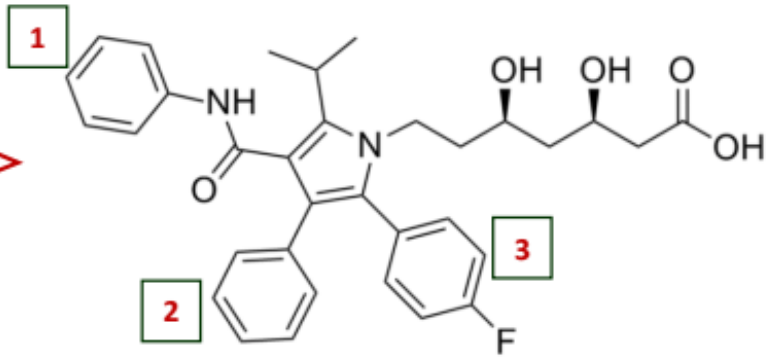
Important note: In any oxidation reaction there must be an H at the site of oxidation, like in this reaction there has to be an H at the para position for the O to be inserted

لازم يكون فيه هيدروجين بموقع اضافه الاكسجين بتفاعلات الاكسدة

What are the metabolite products of aromatic oxidation of this drug?

I'm asked to give the metabolite products of this drug, and the reaction is aromatic oxidation

So I search for benzene rings and see if they can be hydroxylated.



In this drug, I have 3 benzene rings, so there should be 3 possible metabolite products for the drug, let's check them out and see.

We learned when there is more than 1 ring in the compound, the moat activated one would be hydroxylated first.

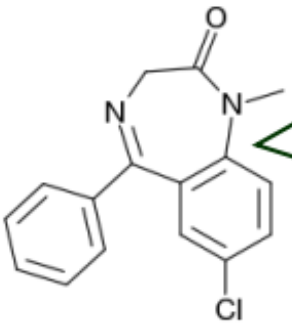
Between the 3 rings, ring 3 should be excluded (غير مشمولة) from being hydroxylated first because it has a deactivating group, and so between 1 and 2 >> 1 is more activated.

1 has an N and donated via resonance while 2 is donated via inductive.

So ring 1 is hydroxylated first and then 2 at the para position to the substituent.

As for ring 3, since it has a deactivating ring it is not expected to be hydroxylated

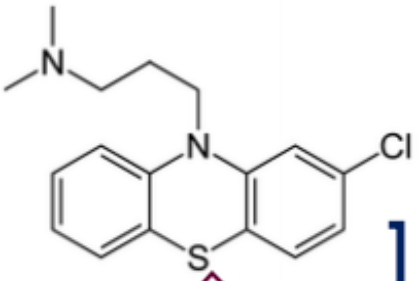
طريقة التفكير بالسؤال ؟ اجاني تفاعل فيه حلقتين بنزين بروح بدور على الحلقة الاكتر رياكتف مين الاكتر رياكتف طيب ؟ بدايةً يلي عليها EDG بعدين ما عليها ولا شي بعدين مجموعة وحدة EWG و اخر وحدة و يلي ما بفكر فيها و دايمًا بتكون اخر شي بالترتيب يلي هي عليها مجموعتين EWG و على هالاساس حل كل الامثلة يلي جاي

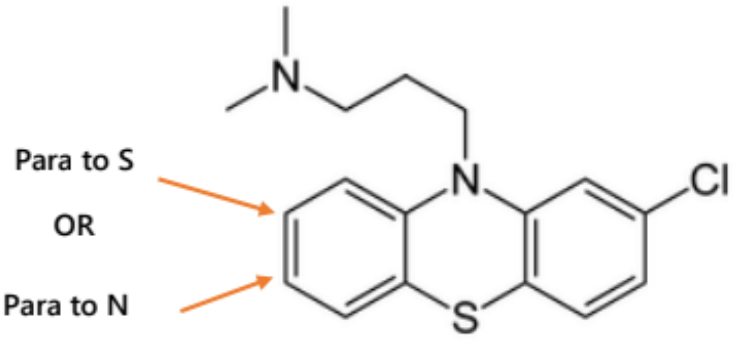


The ring that doesn't have any substituent on it is the hydroxylated

(now the rings that has 1 deactivating group ***may*** undergo hydroxylation but always make it your last choice)

If there 2 EWG, it is hopeless, there will not be hydroxylation





Para to S

OR

Para to N

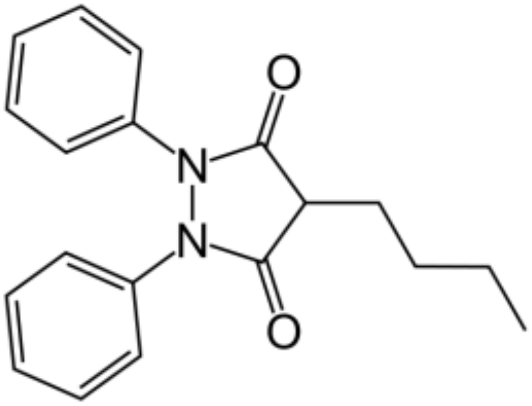
As for This drug, the ring on the left will be the one hydroxylated

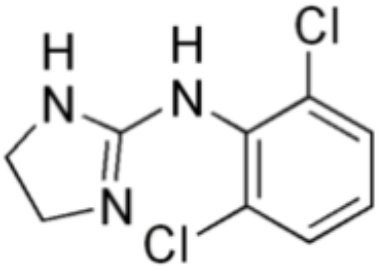
And the OH will be added to either the para position of N or S

If two identical aromatic rings are present, oxidation of only one ring

And then the other ring may be hydroxylated

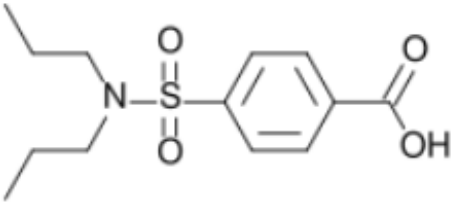
اذا المركب بحتاج لانه يصير اكثر قطبية



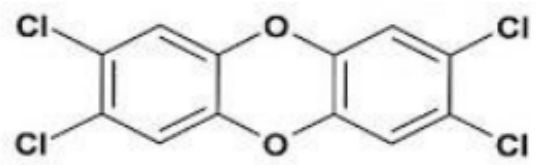


Both those 2 rings won't go under hydroxylation because they are resistant.

They have 2 (EWGs or deactivating groups)



4-2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxins (environmental pollutants) highly toxic: resistant to aromatic oxidation

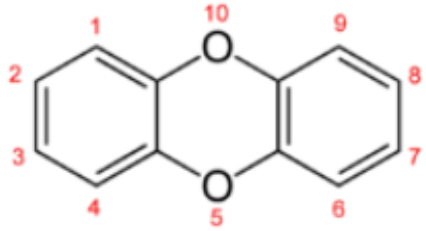


2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)

TCDD is Formed as a byproduct of commercial 2,4,5-trichlorophenol

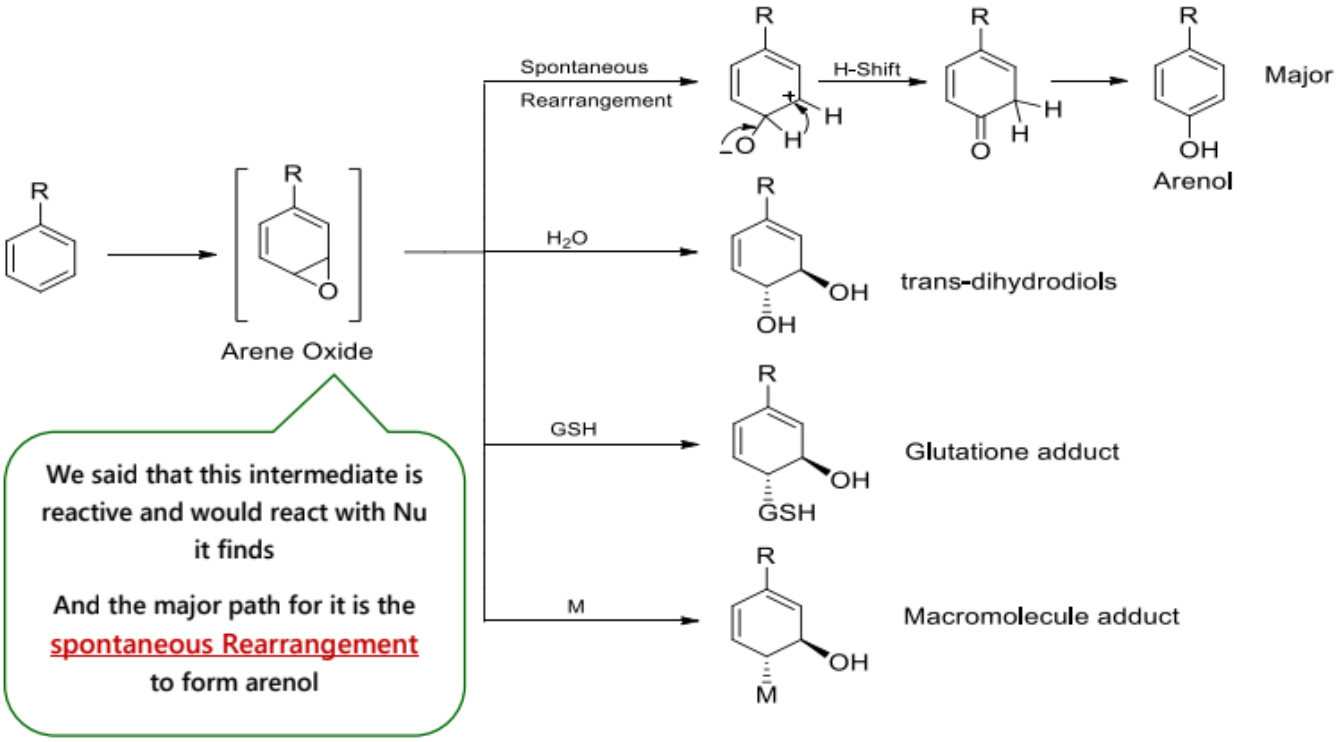
Can be hydroxylated

At 2, 3, 8, 7
2 of them at first, but each at a time



"Drugs in general could be exposed to more than one reaction of metabolism, but each reaction happens at a time" >> this means the 1st reaction would add OH to position 2 and then the 2nd reaction would add OH to any of the other remaining positions.

حكينا انه الادوية ممكن يكونلها اكتر من رياكشن بس بالعادة يلي بصير انه بعد الابوكسيد بتكون عندي الارينول و هاد هو الميجور طيب لو ما صار هيك شو بصير ؟ هي المخطط و هي حالاته و رح نحكي عنهم



السبب ورا هاي الحالات هو انه الايبوكسيد مركب جدًاااا نشط و بده يتفاعل يعني بده يتفاعل ف حتى لو ما صار الميجور رح يصير اي تفاعل تاني حتى لو بكون سام زي اخر تفاعل يلي بغير من صيغة ال DNA

Other likely reactions are: A Nu such as H2O attacks the arene oxide and form a "trans diol)

The oxide act as an electrophile (the C-O bond) is polarized and the C is electrophilic.

So the H2O attacks the electrophilic carbon and from the least hindered position (from the back) and that's why a trans diol forms.

The same thing for (GSH > glutathione) in the presence of glutathione S-transferase> and this is an example of conjugation reaction (phase 2) we'll discuss it in detail later

If the aromatic epoxide evaded the enzyme, it has proven to be alkylating agent and toxic, thus if none of the 3 previous pathway was achieved then the arene oxide would react with any Nu it finds like the macromolecules in the body (nucleic acids (DNA) or proteins...) these molecules have a lot of nucleophilic centers that react with the epoxide and cause damage.

** the major metabolite product is the arenol.

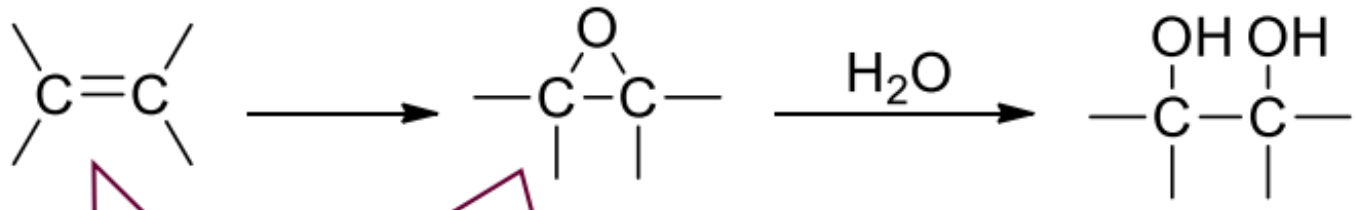
Metabolic Olefins Oxidation

Olefin (اوليفنز), also called alkene, compound made up of hydrocarbon chain that contains one or more pairs of carbon atoms linked by a double bond

هون عم بعرفلك الالوفين انه عبارة عن مركب هيدروكربوني بحتوي على رابطة ثنائية (دبل) او اكتر

The metabolic oxidation of olefinic carbon–carbon double bonds leads to the corresponding epoxide (or oxirane). Epoxides derived from olefins generally tend to be somewhat more stable than the arene oxides formed from aromatic compounds.

هلأ انا لما بعمل اوكسيديشن للدبل بوند تبعت الاوليفن رح ينتج عندي ايبوكسيد انترميديت صح ؟ هون بدنا نعرف انه هاد الايبوكسيد يلي جاي من الاوليفن بكون اكتر استقرار من الايبوكسيد يلي جاي من الاروماتك ، و هاد الشي منطقي لانه انت هناك لعبت بالاروماتيستي



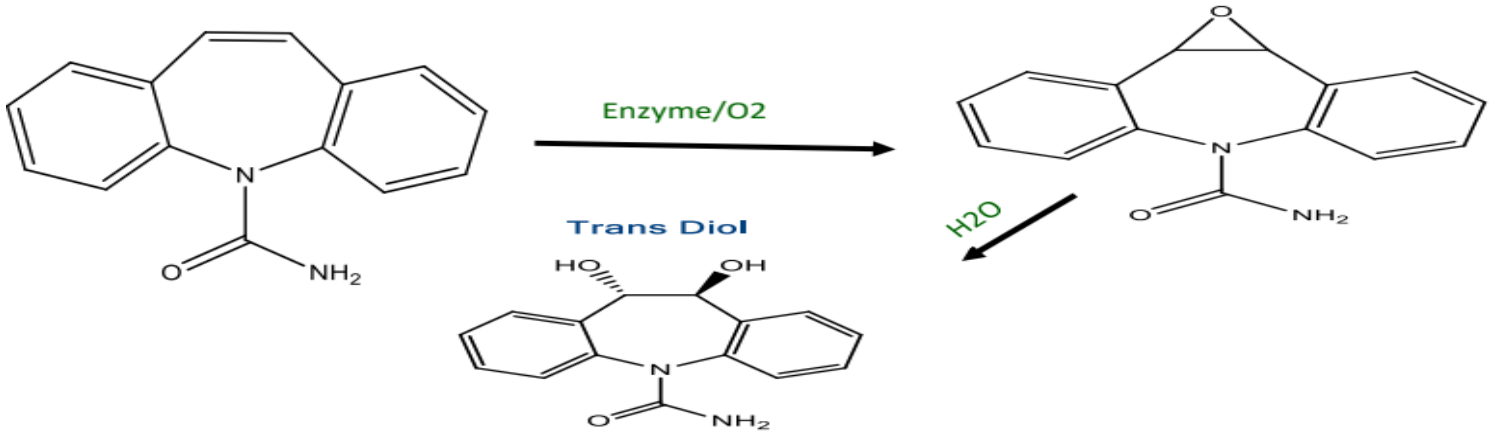
Olefin or Alkene

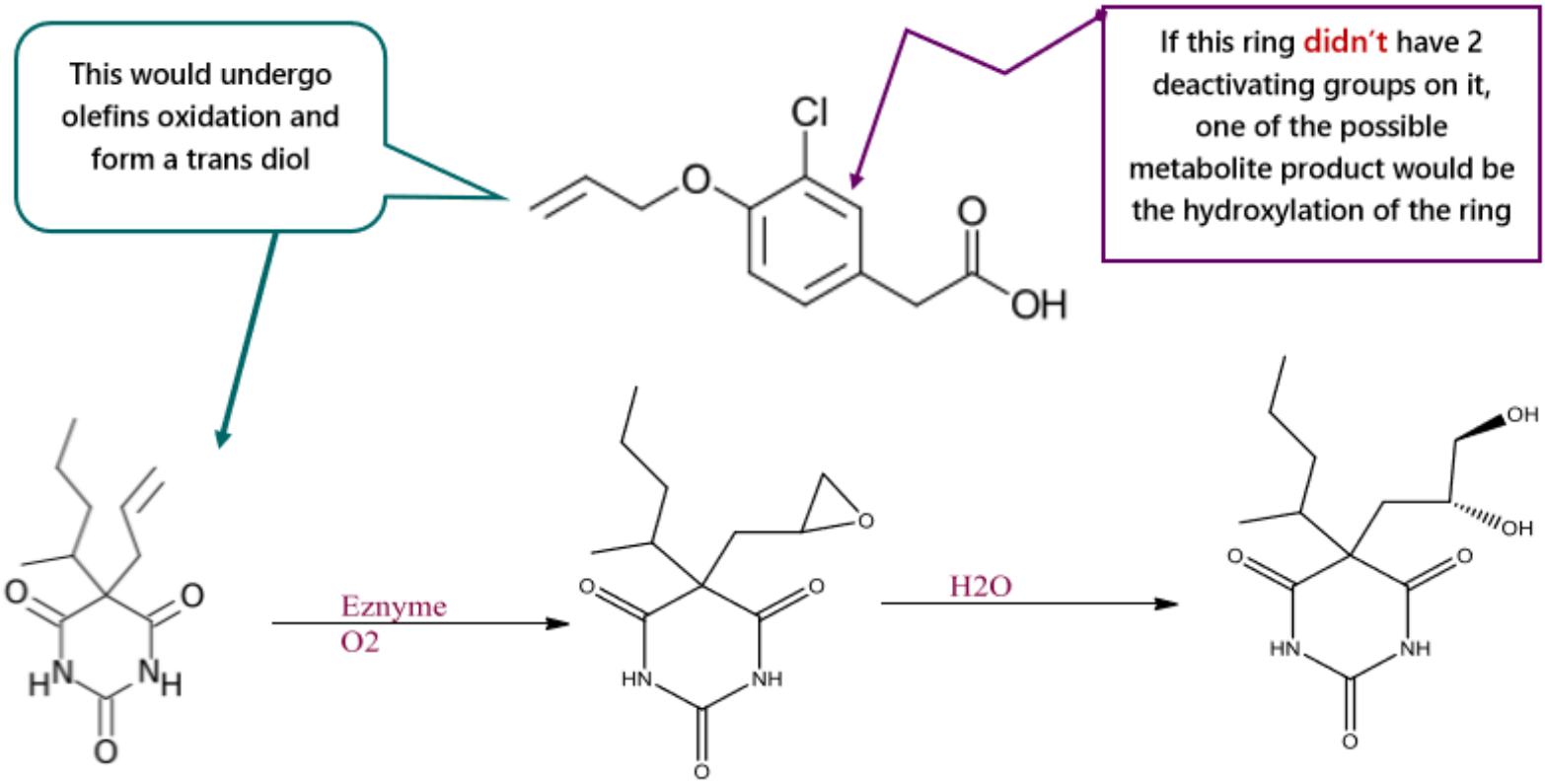
Starting material

The intermediate> epoxide
this one is less reactive than the arene oxide, why? because the arene oxide lost its aromaticity so it became less stable> thus more reactive than this normal epoxide

The only pathway which give a trans diol
like the mechanism for the arene

التفاعل هاد واضح و سهل كتير و الناتج منه بس ترانس دايول و نركز على تراااانس

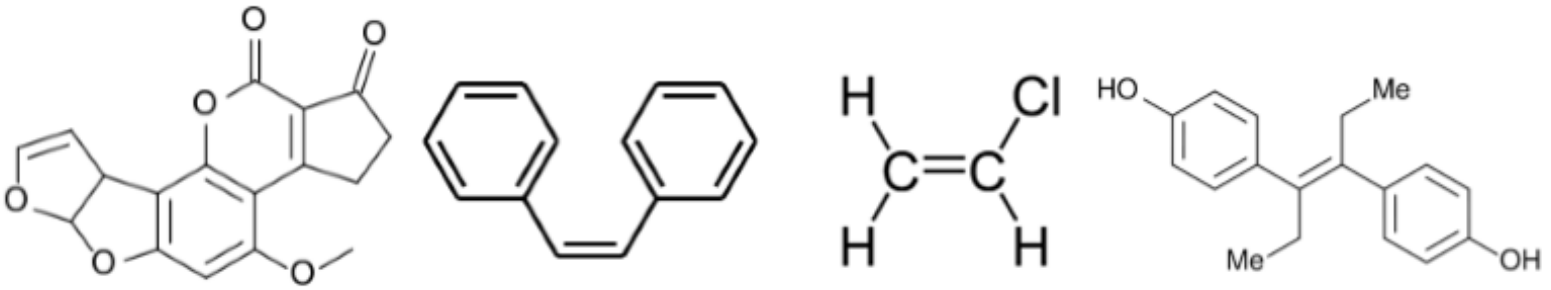


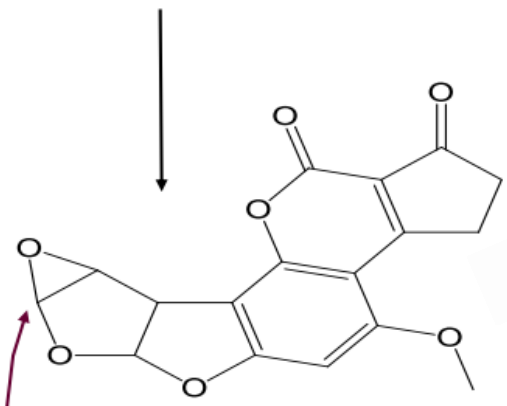


هون عنا مثالين نفس طريقة الحل منشوف انه عنا دبل بعمل عليها اوكسيديشن بتعطيني ايبوكسيد انترميديت و بعدين ترانس دايول ، و المثال يلي فوق ازا بتفكر تعمل هيدروكسليشن لحقلة البنزين نتزكر انه عندها مجموعتين EWG

The following compounds form toxic epoxides

هون بدنا نركز منيح و نعرف بعض الحالات يلي بكون فيها الايبوكسيد توكسيك (سام) و افهمو فهم





This compound is very reactive and it is toxic >> why toxic?? Because it is highly reactive that it would react with any Nu in the body like the macromolecules and won't wait for the enzyme to form the diol

و بالتالي عشان هيك المركب الي فوق ما منشوفه كدواء عشان لما نعمل له metabolism رح يكون مركب مش مستقر و يمكن يتفاعل مع بروتين او DNA و ما يستنى الانزيم ليكون diol

This electrophilic center is very reactive because it has 2 O withdrawing from it making it very electrophilic

هون انتبه انه عنده ذرتين اكسجين و الاتنتين عم يسحبو الكترونات ف بخلوه اليكتروفيلك (يعني ما عنده الكترونات) ف بصير رياكتف مشان يعوض

All the previous compounds form unstable epoxides and thus considered toxic.
In general, here are the cases where the olefins would be considered toxic:

1. When the double bond attached to a highly EN (electronegative) atom like the example we just discussed and the 3rd compound with the alkene attached to Cl>> so any High EN atom make the metabolite unstable and thus toxic
2. If the both the double bond carbon attached to a benzene (or aromatic compound) then the compound would become very electrophilic and thus as well toxic

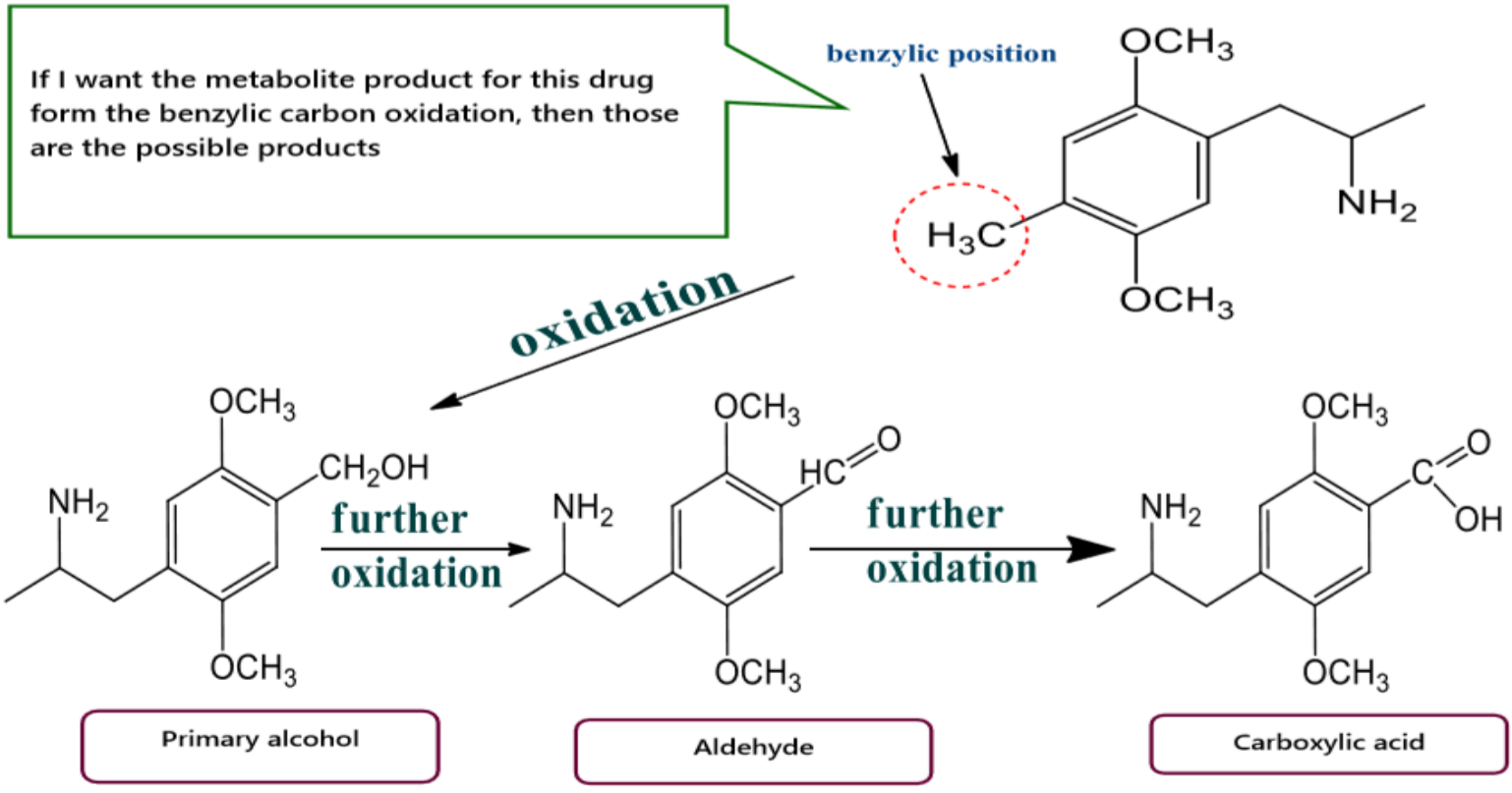
نجمع افكارنا الايبوكسيد بكون توكسيك لما تكون الدبل بوند مرتبطة بذرة الكهروسلبية تبعتها عالية او لما تكون الدبل بوند الطرفين تبعونها متصلين بمركب اروماتك ف بصير مور ايلكتروفلك و ما بستنى الانزيم و بتفاعل مع اي شي بطريقه

Metabolic Benzylic/ Allylic carbon Oxidation

اذكركم شو يعني بينزلك و أليليك كاربون البينزيلك هي اي كربونة متصلة بحلقة البنزين مباشرة أليلك هي الكربونة المتصلة بالدبل بوند مباشرة

Carbon atoms attached to aromatic rings (benzylic position) are susceptible to (عرضة ل) oxidation, thereby forming the corresponding alcohol metabolite. Primary alcohol metabolites are often oxidized further to aldehydes and carboxylic acids (CH2OH → CHO → COOH), and secondary alcohols are converted to ketones

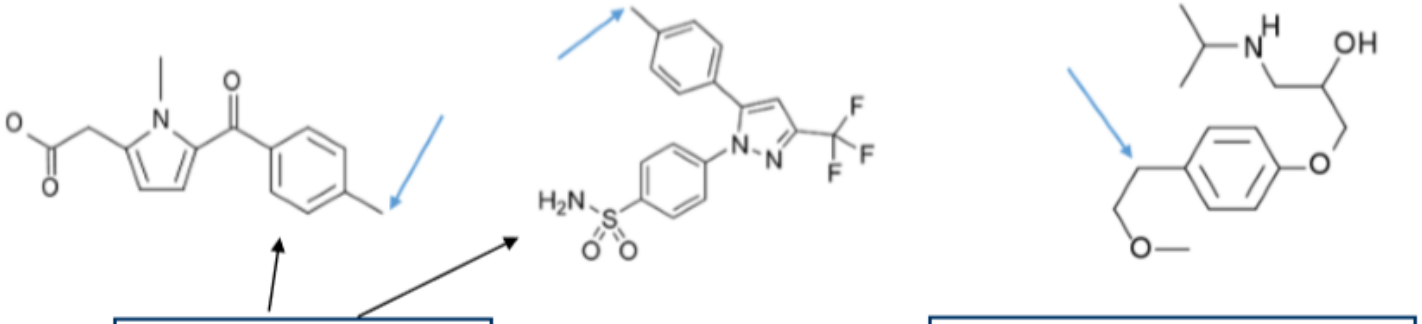
طيب هون بدي اميز شغلة بعد ما اعمل اكسدة و يطلع عندي كحول بشوف شو نوعة برايمري ولا سكندري ازا برايمري شو بصير ؟ ممكن يصرله اكسدة مرة تانية و يصير الديهايد و اكسدة مرة تالتة و يصر كاربوكسلك اسيد اما لو كان سكندري شو بصير ؟ بصيرله اكسدة مرة تانية و بصير كيتون و خلص بوقف عند الكيتون طيب و ازا طلع تيرتشري ؟ بوقففف عنده ما في اكسدة اله


If I want the metabolite product for this drug form the benzylic carbon oxidation, then those are the possible products
benzylic position
oxidation
further oxidation
further oxidation
Primary alcohol
Aldehyde
Carboxylic acid

The Primary alcohol, aldehydes and carboxylic acid are all possible metabolite product for the drug through benzylic oxidation> any of them could form and isolated (أي انه نعزله و نحصل عليه من الجسم)

You see if the 1^0 alcohol wasn't polar enough then the drug can undergo further oxidation to aldehyde which is more polar and then to carboxylic acid if the aldehyde wasn't polar enough for excretion through urine.

الفكرة اني انا بعمل اكسدة اكتر من مرة انه بكون الدوا لسا مو بولر كفاية متل ما انا بدي فهو مثلًا لما يتحول من كحول برايمري ل الديهايد لانه الديهايد مور بولر

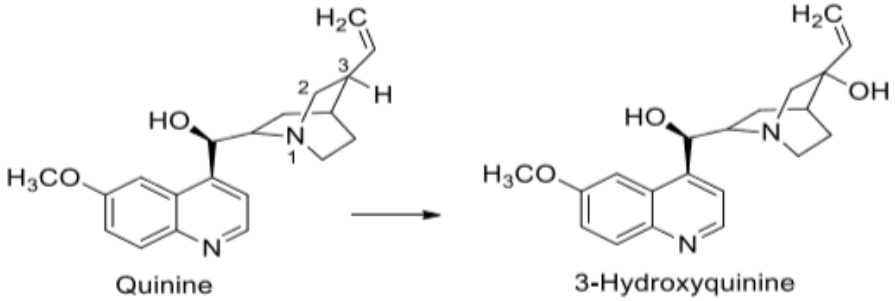


They will be oxidized to carboxylic acid 3metabolite product

This one will be oxidized to 2nd alcohol and then to ketone only.

2 metabolite product

**if a tertiary alcohol was form after the 1st oxidation then it would stop there.

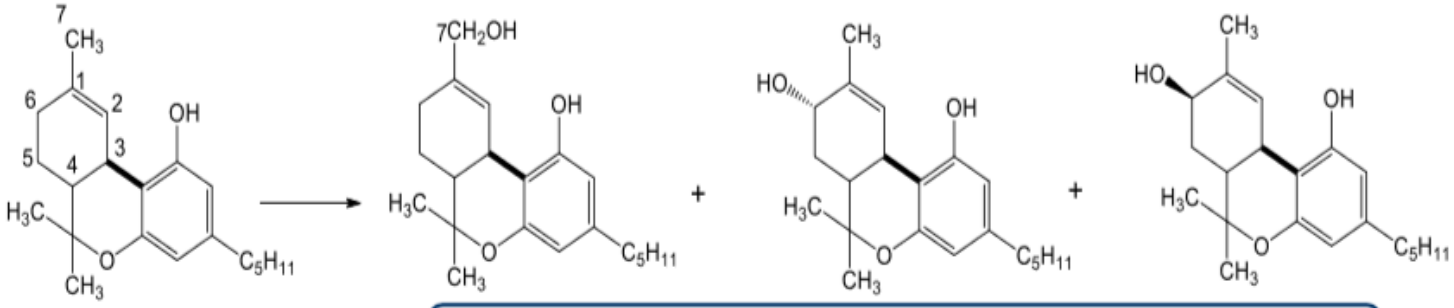


Quinine

3-Hydroxyquinine

As for the allylic oxidation, it is the same as the benzylic but on the allylic position.

هاد المثال مهم رح نجمع فيه افكار بقلك بدي اعمل اكسدة ل اليللك كاربون بروح بدور مبدئيًا على كل أليللك بطلعو معي 3-6-7 يلا نناقش وحدة وحدة



1 2 3

The allylic positions in this compound are (7, 6, 3)

In this compound we are going to consider the steric factor.

Now #7 is the least hindered position, so it is expected to be oxidized first. And then #6.
When #6 is oxidized product 2 and are formed (one might be major), why is that??
when the OH is added to carbon 6 a stereo center is formed, and it can be R or S and the enzyme is stereoselctive so it could favor one isomer over the other (might form both but in different percentages >major and minor)

مبدئيًا كربونة ٧ هي اول وحدة رح يصيرلها اكسدة ليه ؟ لانها اقل ستيرك و ما حواليها شي و الانزيم بيجي عليها بسرعة المعلومة يلي بدي ناخدها : انه الكربونة يلي اقل ستيرك بتتفاعل بالاول بعدين كربونة ٦ بتتفاعل بس بدي اعرف انه انا لما يصير عندي OH الكربونة بتصل عليها ٤ مجوعات مختلفة و هاي جملة معناها ستيرك سنتر يعني بتقدر تكون S او Rو نربط الحكي بقبل شوي حكينا انه الانزيم ستيرو سبيسفك

#3 does not get oxidized, because of steric hindrance, notice that it is between 2 rings (such case is called ring juncture) and thus the (large) enzyme cannot reach it.

هاي الكربونة ما بتعمل اكسدة ليه ؟ لانها ستيركلي هندر انتبه انه هي جاي بين حلقتين و الرابطة يلي جاي بين حلقتين بعطيها مصطلح ring juncture بالتالي الانزيم ما بقدر يوصللها * ميز بين شغلتين هون بحكي عن رابطة عادية بين حلقتين بسميها رنج جنكشر و فكرتها انه الانزيم عندها ما بقدر يوصللها و مااا الها دخل باللي حكينا عنه قبل شوي انه رابطة ثنائية بين حلقتين اروماتك هديك فكرتها انه لما يصير تفاعل بصير ايبوكسيد سام

How many possible metabolite product is expected from the previous drug, from allylic oxidation only??

First check out the allylic positions and that have an allylic H (if there is no H there is no oxidation)
Also we already ruled out position 3 (you should remember it)

If your initial answer was (3) or even worse (2) metabolite product, then pay attention.

Let's take position #7 >> the first metabolite product would be the 1^0 alcohol, but what if it wasn't polar enough?? is it going to stay like this?? the answer is no, it would go under further oxidation to an aldehyde and then maybe continue to a carboxylic acid.
Between those 3 products we don't know which one is the actual metabolite but we know it is possible. (we can find out through experiment)
So far I have 3 possible products from 1 position.
Let's see position #6 >>if oxidized, it would give either an R isomer or S isomer (the quantities doesn't matter) >> now I have 5 possible products >> the previous 3 and those 2.
I hope you don't think that's all, there would the 6^{th} metabolite product form further oxidation of the secondary alcohol into a ketone.
So in total there are 6 >>the first 3 from position #7 and the R and S isomer and the ketone from them (same ketone in both cases)

هلأ بصير الفكرة سهلة نعد كم منتج بعد ما فهمنا وضع كل كربونة ٧ برايمري و بقدر يعمل الديهايد و بقدر يعمل كاربوكسلك اسيد ، كربونة ٦ بتعطيني سكندري مرة R و مرة S و ازا كملت بتعطيني كيتون هيك صارو ٦ نواتج ممكنة

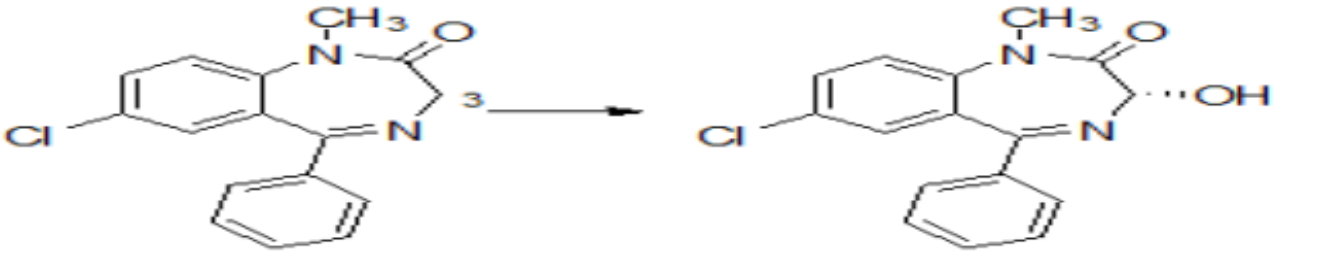
Metabolic Oxidation at α-Carbon to carbonyl & imines

the same as the allylic and benzylic, first oxidation > alcohol
if the alcohol is primary > further oxidation could occur to aldehyde and carboxylic acid
if the alcohol was secondary > then it could convert to ketone (if needed, and we consider it a possible product)
the tertiary alcohol stays the same.

** there should be a hydrogen attached to the alpha carbon for oxidation to happen

- **Search for the carbon alpha to The carbonyl (C=O) and imino (C=N) both.**

يعني هاي الكربونة بدها تكون الفا للكربونيل و الايمين بنفس الوقت و عندها هيدروجين طبعًا مشان تعمل اكسدة و بعدها نفس الحكي بنعاد حرفيًا و هلأ نشوف مثال



Notice in here, the alpha carbon to the carbonyl and imine (#3) is oxidized and gave the S isomer as a major, but we have some R isomer as well>> and both of them can be oxidized to ketone.
So for the oxidation at α-Carbon to carbonyl & imines for this compound it give me 3 possible products, and there could be a 4th from hydroxylating the unsubstituted benzene ring at the para position.

But from the alpha to carbonyl and imine, just 3 products.

هون الالفا كاربون مبينة يلي جاي بالنص الفا للكربونيل و الامين اول برودكت جاي من اول اكسدة لكحول بعدين هاد الكحول ممكن يكون S او R ما هي صارت كايرال سنتر يعني هي ٣ برودكت و اخر برودكت لو بدي اكمل اكسدة لكيتون هدول نواتج الاكسدة تبعت الفا كابونيل الفا امين ازا بدك بتقدر تعمل اكسدة للبنزين رينج يلي تحت

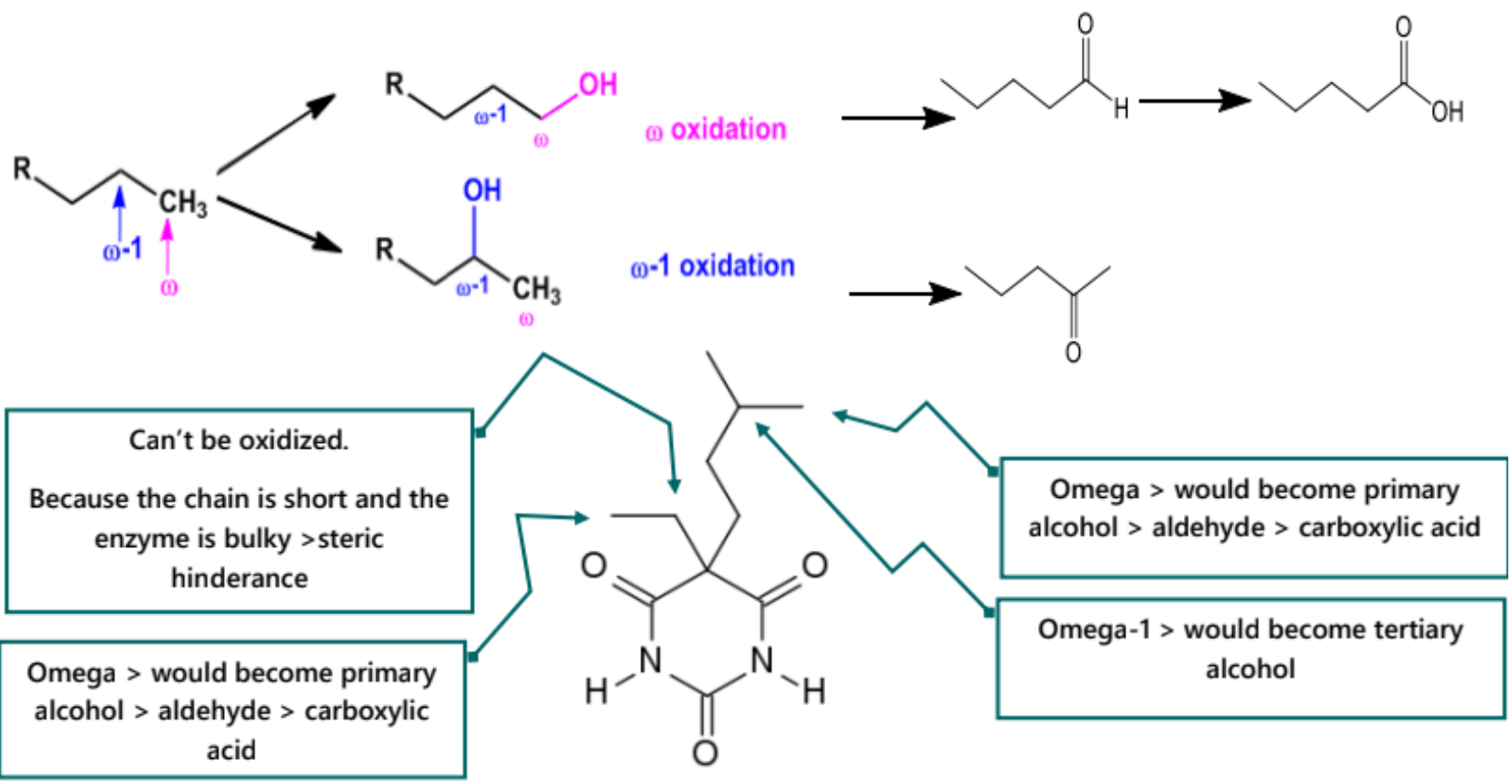
Metabolic Oxidation at Aliphatic carbon atoms

- Oxidation of aliphatic and alicyclic carbon atoms at (Omega and ω-1) positions.

The omega (ω)>> last carbon in a carbon chain
And the (omega-1 >omega minus one (ω-1)) the carbon before the last carbon in a chain.

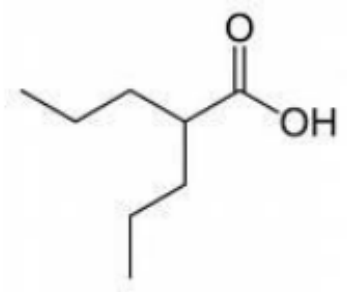
alcohol> aldehyde or ketone>> carboxylic acid

هون بدنا نعمل اكسدة لل أليفاتك كاربون كلمة اليفاتك يعني سلسلة كربون انا وين بدي اعمل اكسده ؟ على موقعين يلي هم اوميجا (اخر كربونة بالسلسلة يعني على الطرف) و الموقع التاني اوميجا -١ (الكربونة يلي جنب كربونة الاوميجا)



هلأ بدي تعرف انه اوميجا عادي طرفية ف دايمًا بتتأكسد و بتعطيني كحول و الديهايد و كربوكسيلك اسيد اما اوميجا-١ لو بدي اعمللها اكسدة لازم تكون ضمن سلسلة مكونة من ٣ كربونات او اكتر مشان ما تكون ستيرك و الانزيم يقدر يوصل

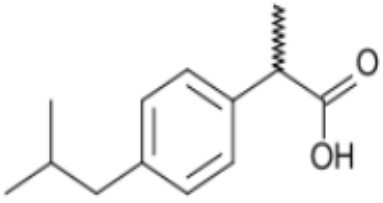
For the omega-1 to be oxidized it have to be part of a chain that is 3 carbons long or more.



Both the omega and omega-1 positions in those 2 compounds can be oxidized

The ω position> any one would work > they are symmetric

The ω-1 on the left is symmetric as well and one would work

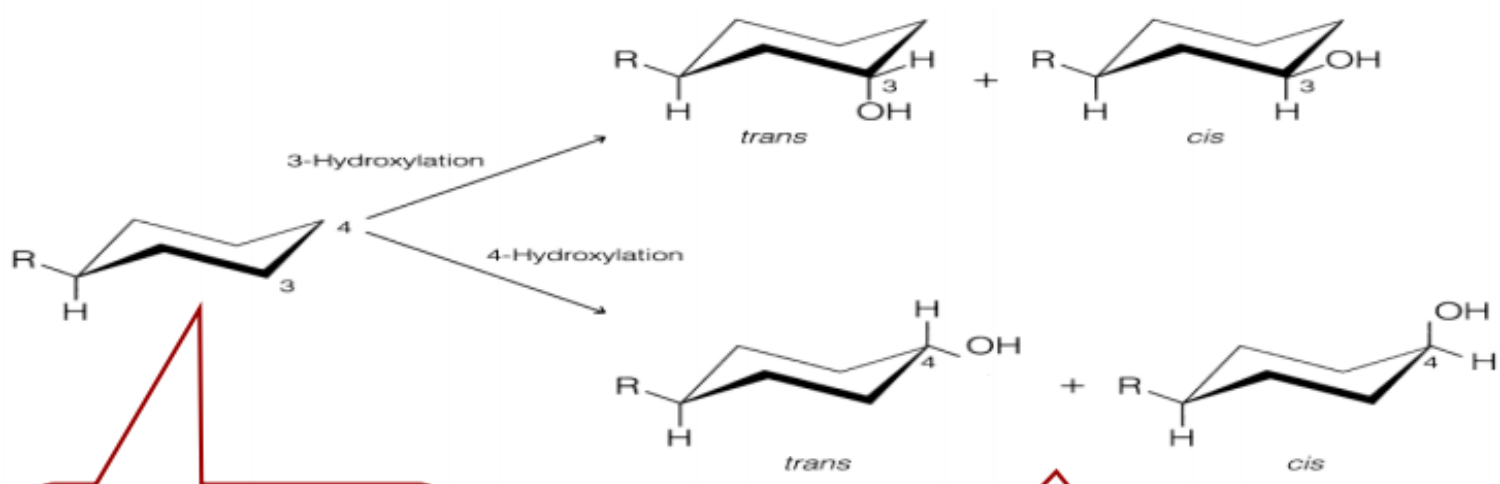


Alicyclic oxidation

Alicyclic (Aliphatic and cyclic): They contain one or more all-carbon rings which may be either saturated or unsaturated, but do not have aromatic character

An example of that is:
Mono substituted *cyclohexyl* group *(cyclohexane attached to an R group, where R is the rest of the drug)* is usually hydroxylated at positions 3 and 4 with the possibility of *cis* and *trans*

يعني عندي حلقة بس هاي الحلقة موو اروماتك و هاد التفاعل جدًا سهل و رح ندرس شكل واحد يلي هو السايكلو هكسان يلي عليه تفرع واحد بروح على موقع رقم ٣ و ٤ و بعمل انسيرشن مرة سيس و مرة ترانس و بطلعو ٤ نواتج

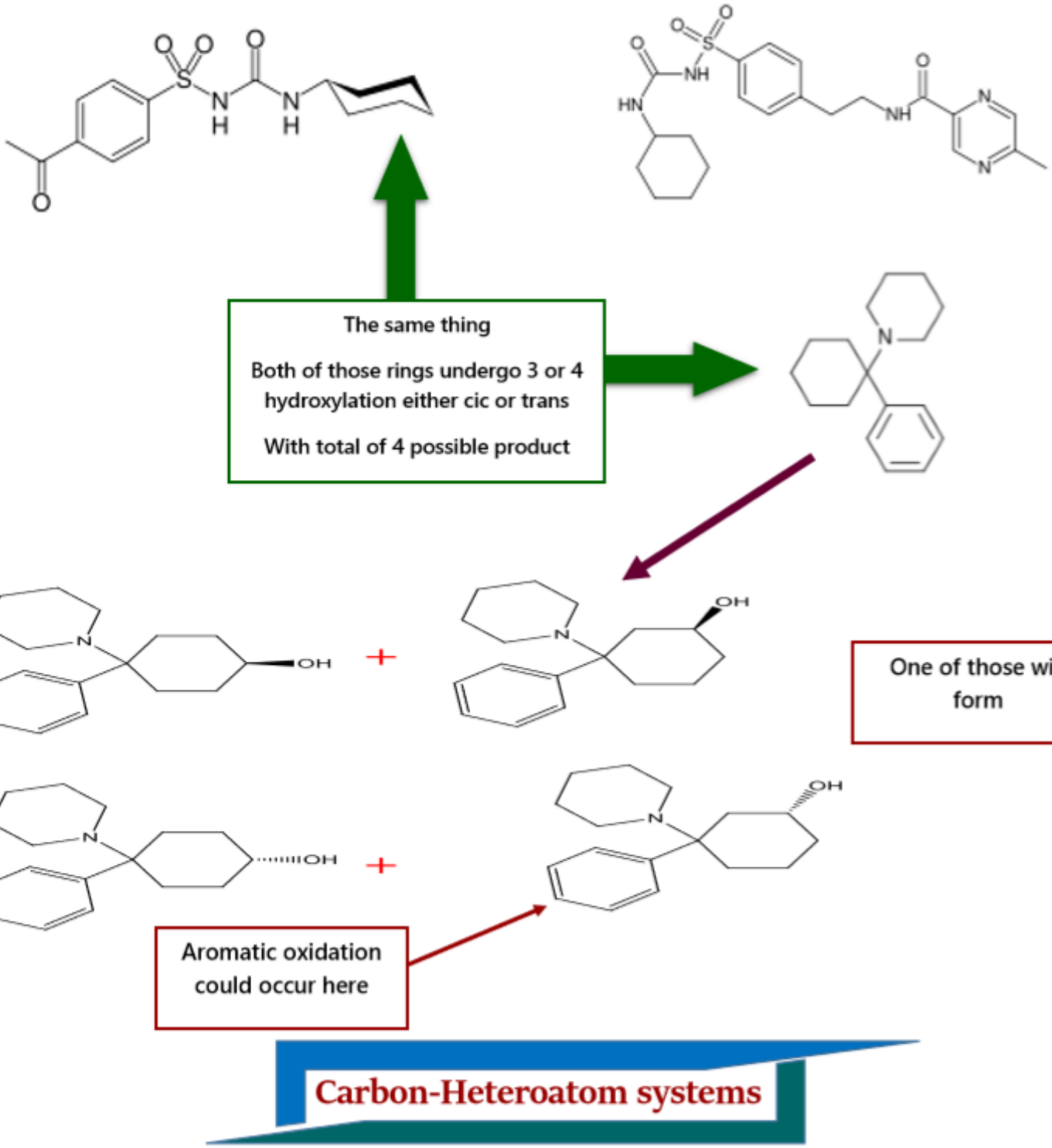


The hydroxylation occurs at carbon 3 or 4

It gives cic OR trans isomer

So in total, the all possible metabolite product of Mono substituted *cyclohexyl* group is 4

But the actual is 1 of those 4


The same thing
Both of those rings undergo 3 or 4 hydroxylation either cic or trans
With total of 4 possible product
One of those will form
Aromatic oxidation could occur here

Carbon-Heteroatom systems

we are now going to discuss the compound that contain the bond (C-X)> X=S or N or O)
S, N and O are heteroatoms (not carbon)

هلأ رح نحكي عن اكسده المركبات يلي فيه ذرات هيتيرو يلي هم عبارة عن ال S-O-N و نشرح تفاعلاتهم

There are 2 main reactions that occurs in C-X system,

1- Hydroxylation of the α-carbon atom directly attached to heteroatom, to produce unstable intermediate which decomposes by cleavage of the C-X bond and causing oxidative (N, O, S)-de-alkylation (removal of alkyl group) and also for the N system oxidative de-amination

رح تفهموا كل هاذ شو معناه بس صبركوا

بدنا نعرف انه لما احكي عن هيتيرو اتوم بحكي عن تفاعلين ممكن يصيرو يا بعمل اكسدة على الالفا كاربون او على الهيتيرو اتوم نفسها الحالة الاولى لما بدي اعمل هيدروكسليشن على الفا كاربون بطلع عندي مركب غير مستقر بعدها منقيم مجموعة الكيل و ازا كان عندي نيتروجين منشيل مجموعة امين هلأ هاد الحكي كله رح نشرحه بس حكيته هلأ مشان تعرف شو رح نعمل خطوات

2- Hydroxylation of the heteroatom (N, S only) forming N-hydroxyl, N-oxide, sulphoxide and sulphone (التفاعل بحصل على نفس الهيتيرو اتوم مش الالفا كاربون)

In these reactions there must be an alpha hydrogen.

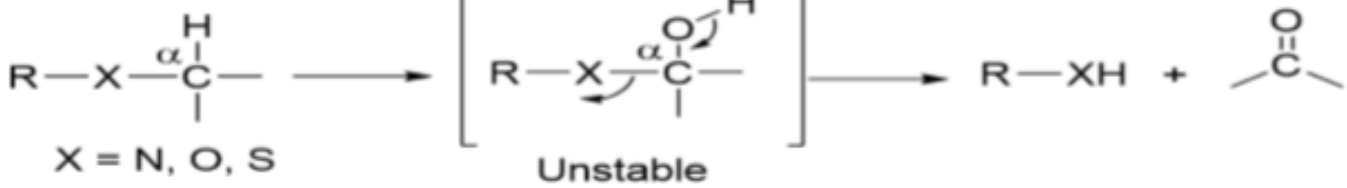
اني اعمل هيدروكسليشن على الهيتيرو اتوم نفسها يا على ال N او ال S اما ما بقدر اكسدة على الاكسجين ، ليه ؟ لانه لو بدي احط اكسجين على الاكسجين بصير المركب مو مستقر بالمرة ف ركز انه لما بدك تعمل تفاعل على نفس ذرة الهيتيرو تكون يا N او S

((((((((لاااازم يكون في الفاااا هيدروجيييين)))))))))

We will discuss the C-N system first and then the C-O and C-S system, and we are going to take in each system the Hydroxylation of the α-carbon and Hydroxylation of the heteroatom, if found.

Let's gets started.

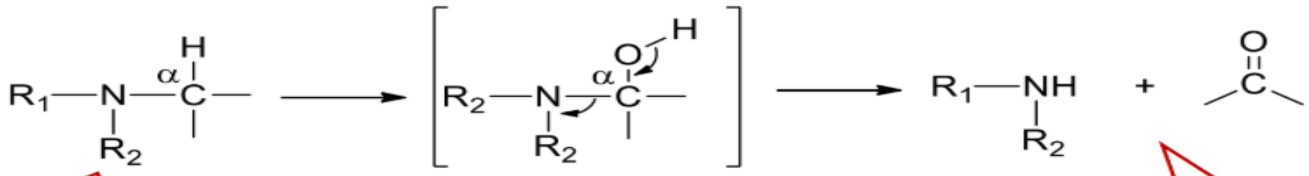
C-N system



In heteroatom oxidation systems, when hydroxylating the alpha-carbon, the (O) get inserted between the alpha carbon and alpha H >> which forms the intermediate (in the brackets) this intermediate is unstable and rabidly decompose like the arrows indicates

لما بدي اعمل اكسدة نفس الخطوات بدي اعمل انسيرشن للاوكسجين وين ؟ بين الفا كاربون و الفا هيدروجين بطلع عني انترميديت غير مستقر بتفكك بالمناسبة الانترميديت يلي بالخطوات حفظ بالاشكال تحت رح تشوف الصيغة العامة للتفاعل اول بوكس حاطين فيه كل انواع المركبات يلي فيهم ذرة النيتروجين و الصندوق البوكس التاني نوع الانترميديت يلي بطلع و هو حفظ و البوكس التالت الشكل العام للنواتج بس طبعًا رح يفرق معك بكل تفاعل حسب السؤال شو معطيك مركب بس الميكانزم نفسها

For amine the intermediate name is **carbinolamine (كاربينول امين)**



Starting material: *contain C-N bond*

Nitrogen containing compounds are divided into three basic classes:

1- Aliphatic (1°, 2°, 3°) and alicyclic (2°, 3°) amines

2- Aromatic and heterocyclic nitrogen compounds

3- Amides

The intermediate for the C-N system reactions is the carbinolamine

As for the products

They are going to vary and so let's discuss each functionality

And see its preoduct and reactions

Tertiary amines

A N atom attached to 3 alkyl groups is called tertiary amine, this functionality can undergo:

Oxidative N de-alkylation through the hydroxylation of the alpha carbon, which means to remove an alkyl group (the smallest one first) from the 3amine and then the products are secondary amine and carbonyl (either aldehyde or ketone).

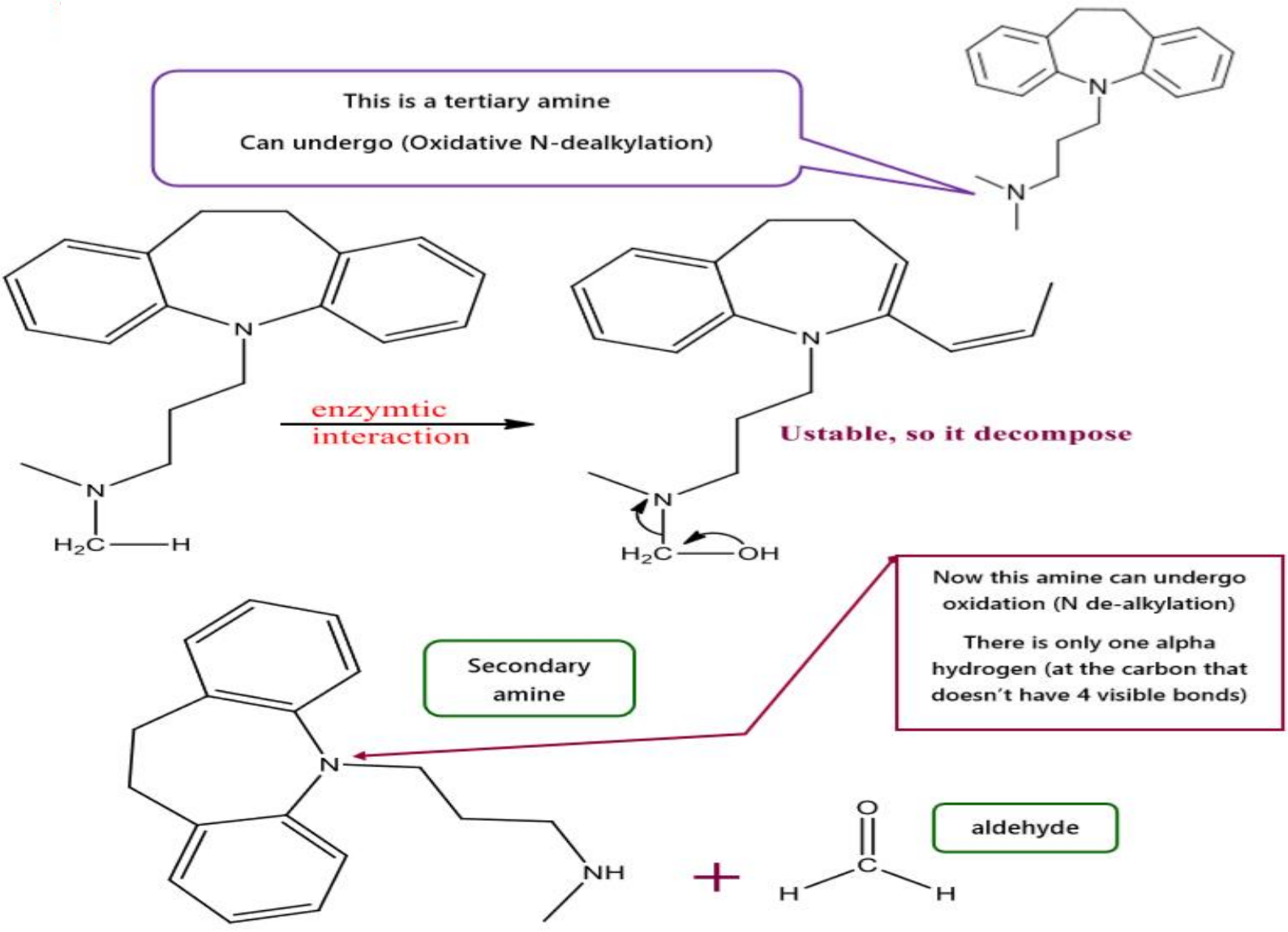
This is the only observed reaction for the 3 amine.

نبدا بأول نوع مشان هو اسهل واحد ما في اله الا تفاعل واحد لما يكون عندك تيرتشري امين (يعني ذرة نيرتوجين متصلة ب ٣ مجموعات الكيل) بعمل تفاعل اسمه oxidative N de-alkylation الميكانزم مبينة من اسمه يلا نفسره سوا

- الاولى : oxidative يعني بدي اعمل انسيرشن عند الالفا كاربون بطلع عندي مركب غير مستقر
- و : de-alkylation بروح عند اصغر مجموعة الكيل و بطلعها (رح تطلع على شكل الديهايد او كيتون حسب شكلها)

معلومة : لما يكون عندك مركب فيه اكتر من تيرتشري امين اختار الطرفية مشانها اسهل للانزيم اوك

يعني باختصار و بطريقة مو علمية للأمانة بس من الاخر نقي مجموعة الالكيل الصح شيلها و حط بدالهاH

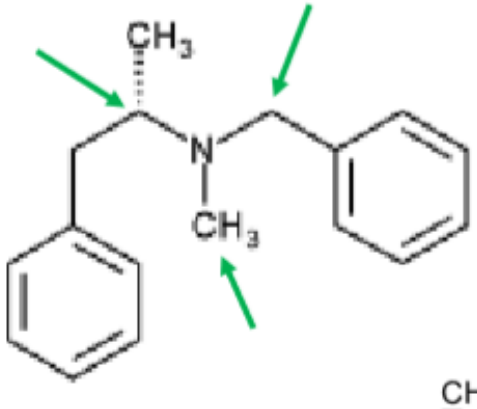


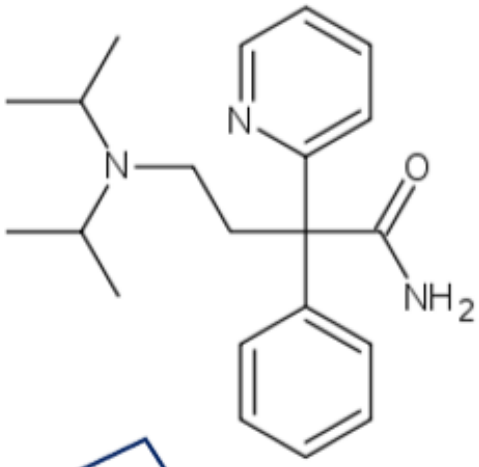
This amine has 3 different alpha carbons (arrows)

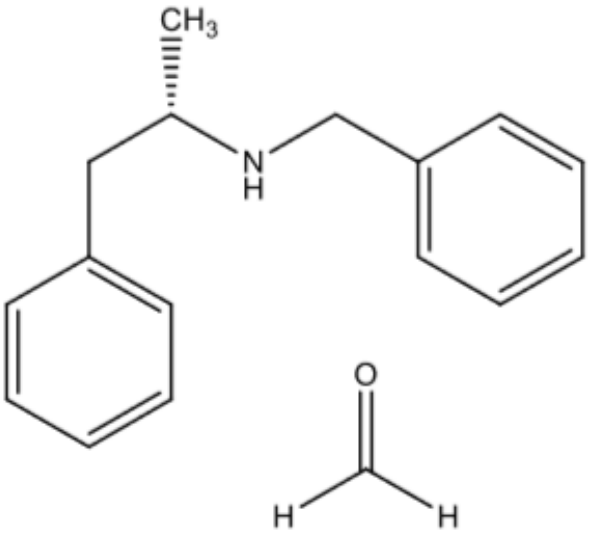
Which one should I choose??

The smallest one, so the methyl is hydroxylated and then it leaves the compound as a carbonyl

هون في عندي اكتر من الفا كاربون اي وحدة اختار ؟ قلتلك اختار اصغر وحدة مشانها اسهل وحدة و طلعها ، هون بتطلع على شكل الديهايد

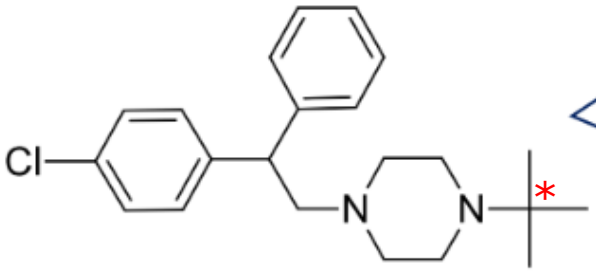






The isopropyl group is removed and then a secondary amine and a ketone is formed

هون في مجموعتين نفس الشي طلع اي وحدة منهم ما بتفرق بس رح تطلع على شكل كيتون الشكل الاخير يلي قبل الفقرة



Can this compound undergo oxidative N-dealkylation??

This compound is attached to a (tert-butyl) group and the alpha carbon to the N has no H's so it cannot be oxidized (we said this before***)

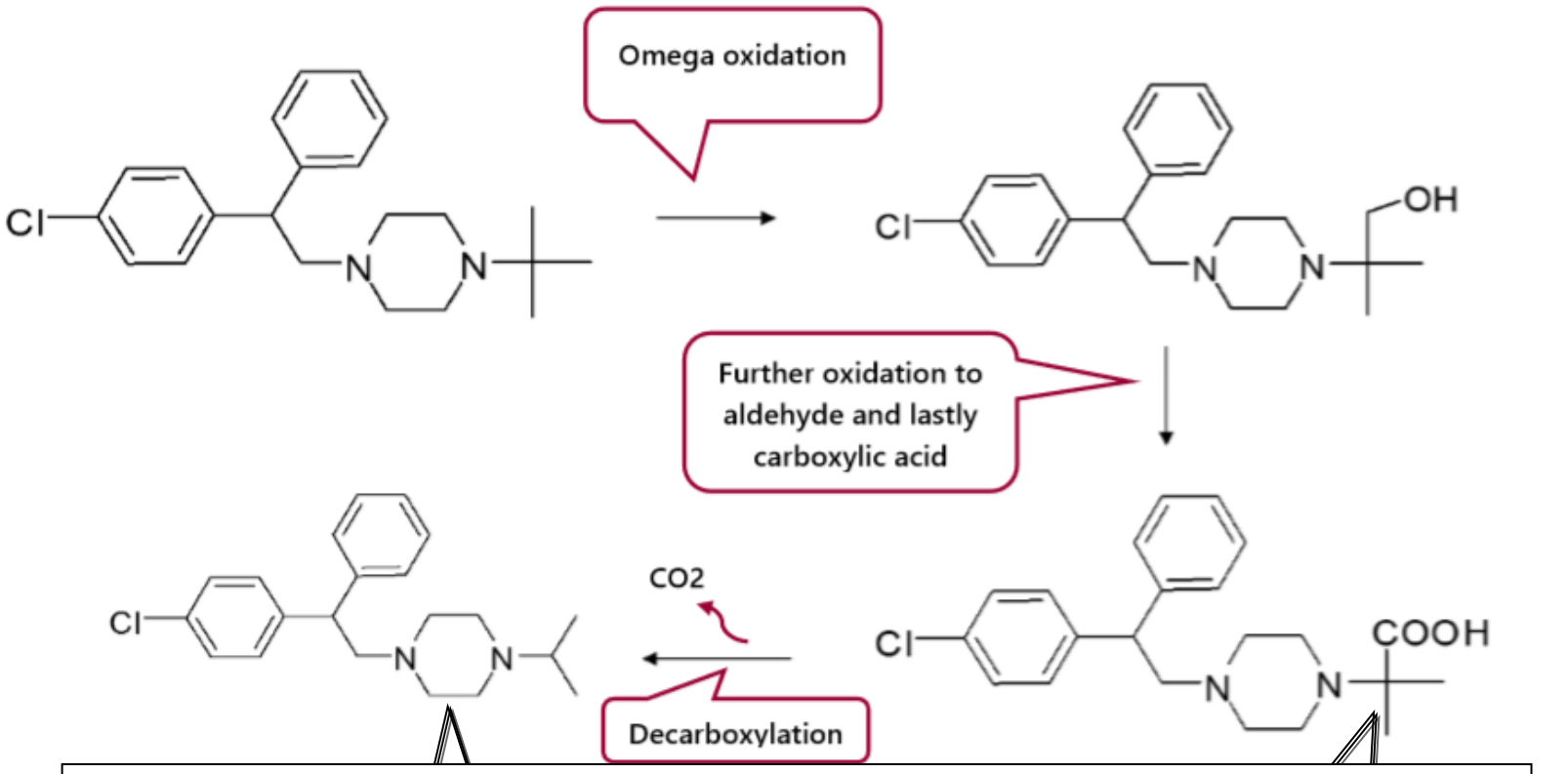
نبدا من اول شي رح افصله تفصيل ف ركزو معي بسألك هو هل هاد المركب بقدر يعمل اوكسيديشن ان دي الكيليشن ؟ زي ما تعلمنا بروح على النيتروجين اشوف عندها الفا هيروجين او لا بروح على الالفا كاربون يلي عليها نجمة ما في عندها هيروجين ف الجواب لا ما بقدر اعمل هاد التفاعل بس بقدر الف و ادور و اوصله بطريقة غير مباشرة هلأ منشوف كيف ((و لو بتسأل ليه ما شفنا الفا كاربون تانية رح اقلك لانه التنتين الباقيات جوا الحلقة و هدول الهم تفاعل تاني بعطيني لاكتام رح ندرسه لقدام لهيك بهاد التفاعل انا بشوف الفا كاربون ما تكون جزء من حلقة))

t-butyl moiety is not possible to be removed because no alpha H to be hydroxylated.

But this compound can undergo oxidative N-dealkylation reaction, although not directly.

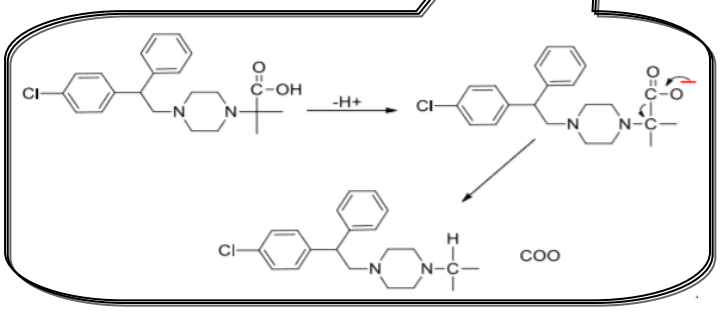
The first step is for the terminal carbon (any one) to be oxidized to carboxylic acid, and then this carboxylic acid is removed through "decarboxylation" like we learned in chapter 7

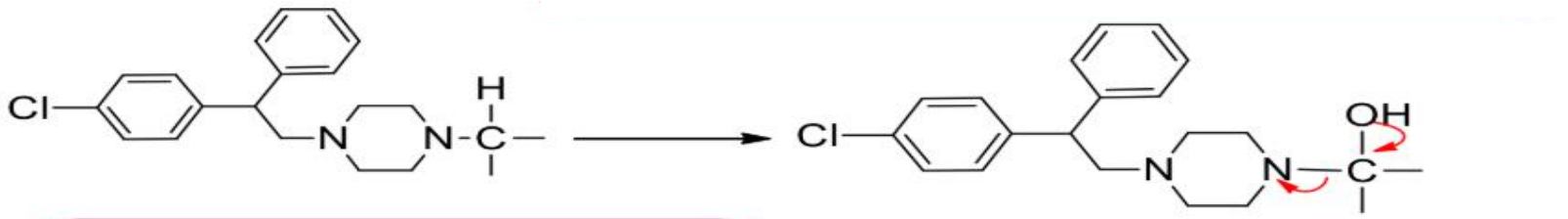
شوف كيف رح نتشاطر عليه و تبع على الاشكال و انت بتقرأ بتتذكر قبل شوي لما حكينا عن الاوميجا كاربون ؟ و حكينا بقدر اعمللها اكسدة اكتر من مرة لحد ما اوصل الكاربوكسليك اسيد ؟ هاد تمامًا يلي رح اعمله هون بروح على اوميجا بأكسدها لكاربوكسليك اسيد بعدها بعمل دي كاربوكسيلايشن) ازا ناسيين معناها اني اشيل جزيء(CO_2



طيب و بعد كل هاد شو صار ؟ روح شوف انه صار عندك الفا هيدورجين يلي بدور عليها مشان ارجع لتفاعلي الطبيعي و بعد ما صار عنا الفا هيدروجين بقدر احكي هاد المركب بقدر يعمل-Oxidative n de alkylation

The steps we did presented to us an alpha H So now this compound can undergo oxidative

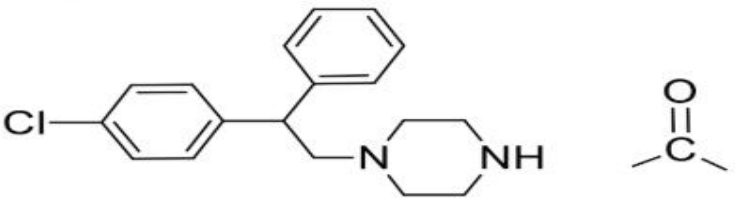




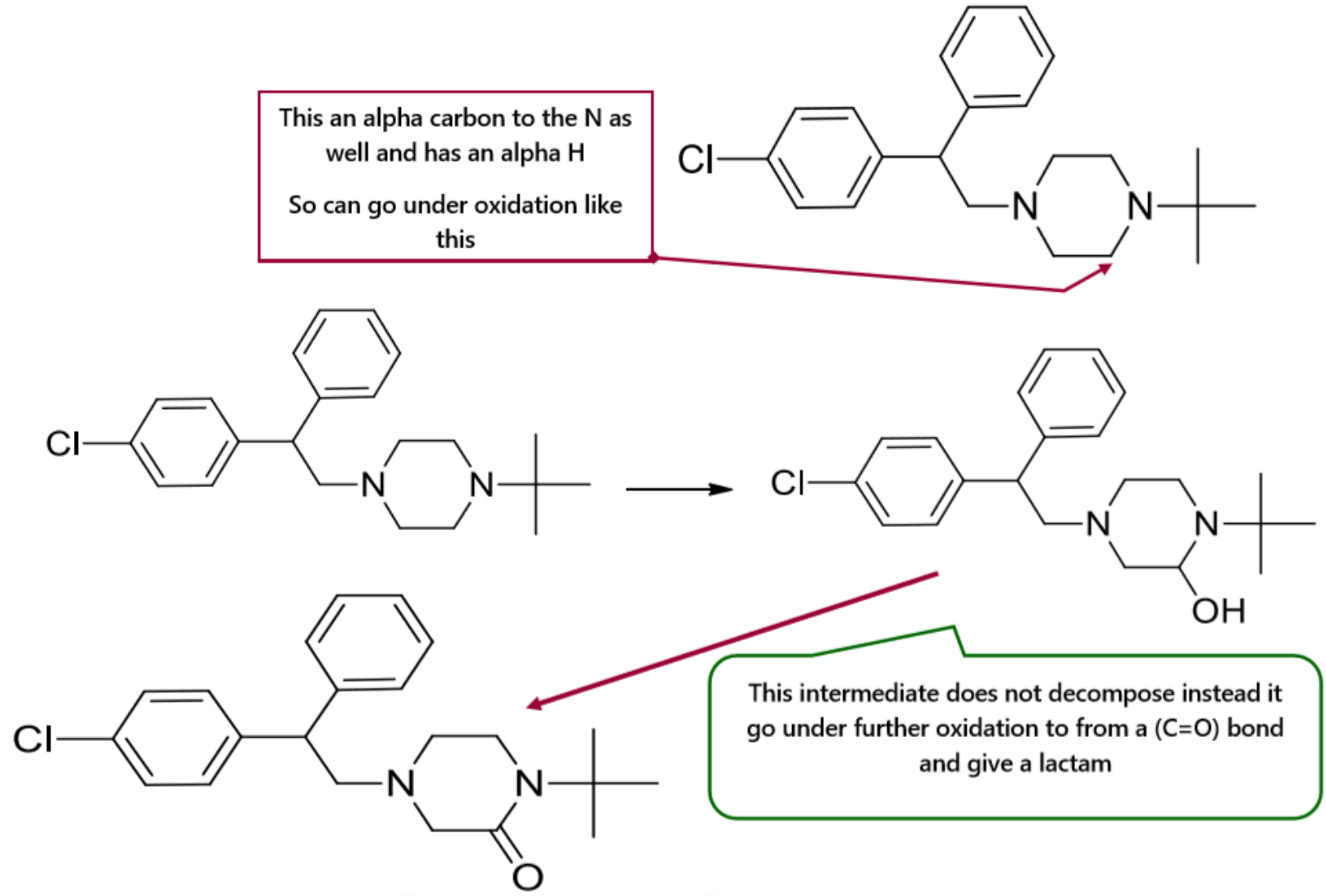
After the decarboxylation step

The tertiary amine can undergo oxidative reaction now >> because there is an alpha H now

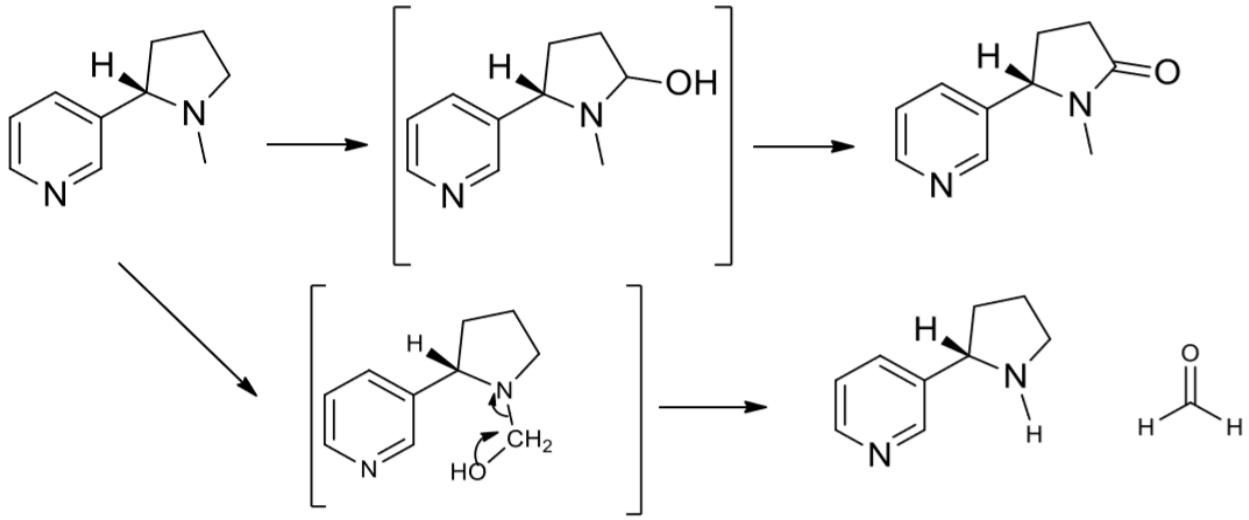
The steps you see here are oxidative N-de-alkylation reaction steps where the products were secondary amine and a Ketone



What we have discussed so far is the aliphatic tertiary amines (not cyclic, or a chain) now the tertiary amine can be part of a cyclic compound like the previous compound.

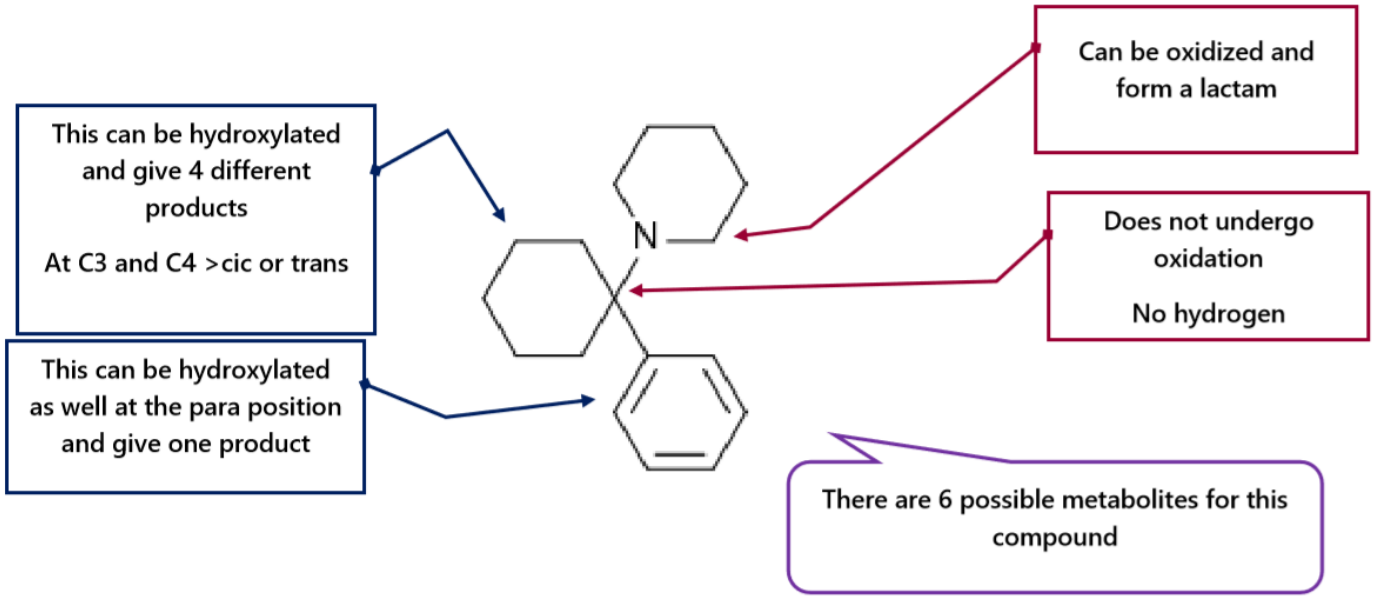


طيب نحنا حكينا عن التفاعل لما يكون اليفاتك طيب لو بدي اعمل التفاعل جوا الحلقة شو رح يصير ناخد نفس المثال مشان نرضي فضولنا نفس الخطوات العادية بروح على الفا هيدرجين بعمل انسيرشن بطلع عندي كحول سكندري بأكسده مره تانية مشان يعمل دبل بوند هاد الشكل ما بذكرك بشي ؟ مجموعة كاربونيل جنبها امين ؟ بعطيني لاكتام و هون الفكرة انه ازا انت اشتغلت على الذرة يلي جوا الحلقة بعطيك التفاعل لاكتام و هي كمان مثال و لما اشتغل على كل كربونة شو رح يعطيني ناتج



So the tertiary amines oxidation reactions are:
1- oxidative N de-alkylation if there is an alpha hydrogen
2- if the alpha carbon to the N, didn't have any H >> then an omega oxidation occurs to a carboxylic acid and then a decarboxylation occurs >>all for getting an alpha H > and then dealkyation

3- If The alpha carbon was within a ring, then after the alpha is hydroxylated it oxidize to ketone forming a lactam


This can be hydroxylated and give 4 different products
At C3 and C4 >cic or trans
This can be hydroxylated as well at the para position and give one product
Can be oxidized and form a lactam
Does not undergo oxidation
No hydrogen
There are 6 possible metabolites for this compound
N

Secondary amines

Secondary amines (either parent compounds or metabolites >like what forms from 3° amine) are susceptible (عرضة ل) to oxidative *N*-dealkylation, oxidative deamination, and *N*-oxidation reactions.

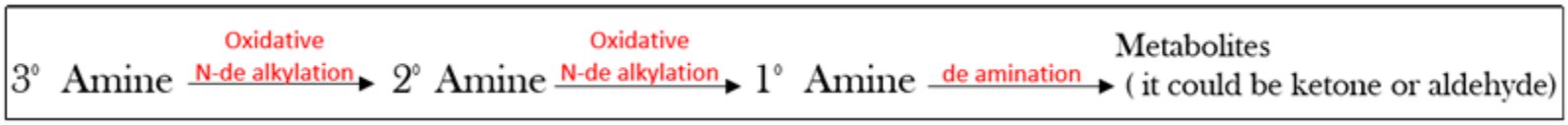
طيب هلأ بدنا نحكي عن السكندري امين (سواء هو كان المركب عندي خلقة سكندري امين او السكندري امين يلي جاي من تفاعل التيرتشري امين يلي حكينا عنه قبل شوي) بمر بواحد من هالتفاعلات يا اما اكسدة على الفا كاربون او بشيل مجموعة الامين (دي امينيشن) او بأكسد ذرة النيتروجين نفسها

Oxidative Deamination: process by which a molecule loses the primary amine group by the same carbinolamine intermediate (since we are discussing the secondary amines and we said they undergo oxidative deamination. But the oxidative deamination occur to primary amines, so how could secondary ones undergo such reaction??

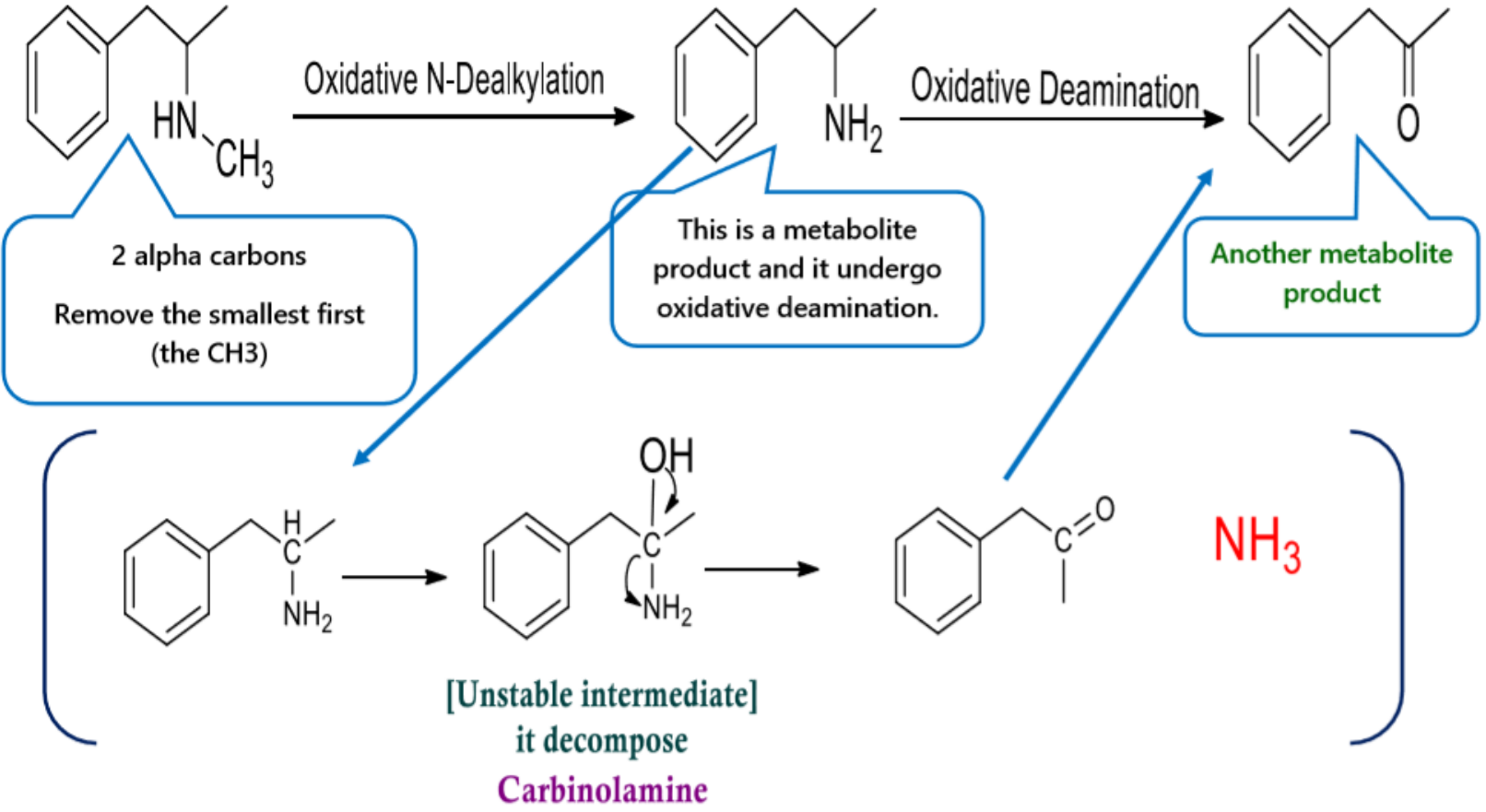
بقلك هون انه عملية الدي امينيشن بتصير لما يكون في عندي برايمري امين طيب انا هون بحكي عن السكندري صح ، فكيف بدي اعمل دي امينيشن للسكندري ؟ بعمله برايمري امين بالاول و بعدين بعمل دي امينيشن

When the tertiary amine is dealkylated it gave a secondary amine, so the secondary amine would give a primary amine metabolite product that can undergo oxidative deamination.

يعني اعرف التسلسل لو كان عندي تيرتشري امين بعمل دي الكيليشن بصير سكندري و من سكندري بجيب برايمري و من برايمري بعمل دي امنيشن يعني اسهل عليك و ارسملك مخطط



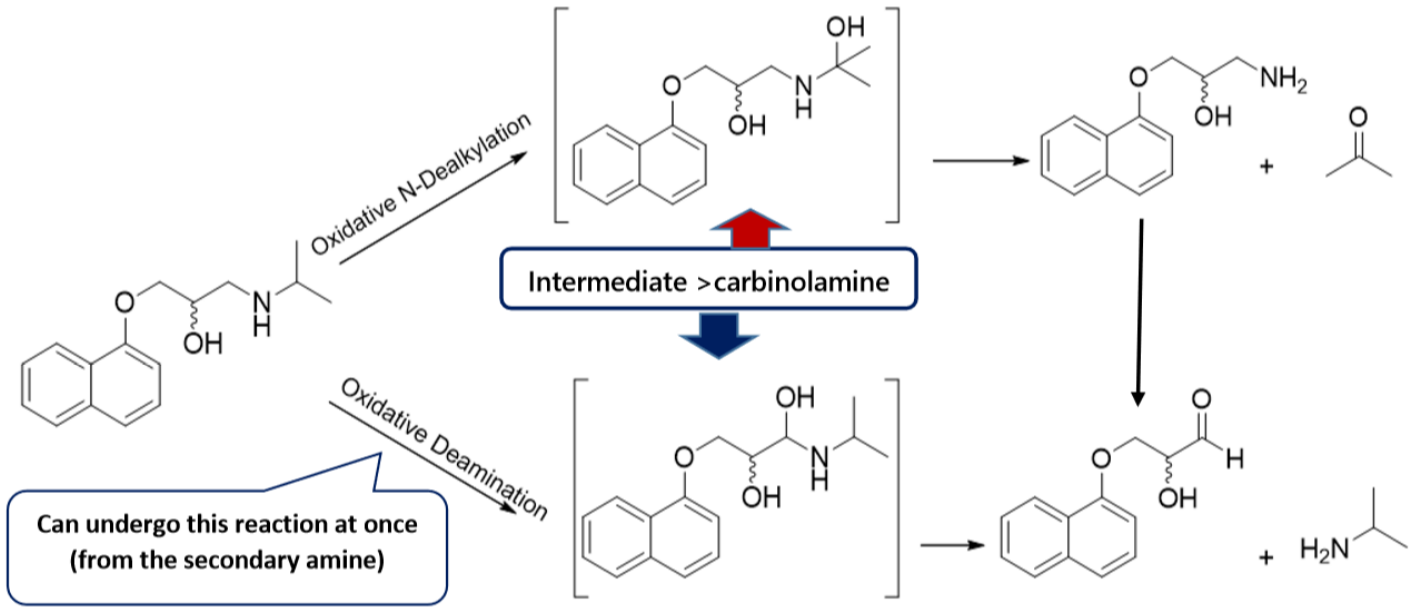
✓ In general, the first step is *N*-dealkylation, then deamination



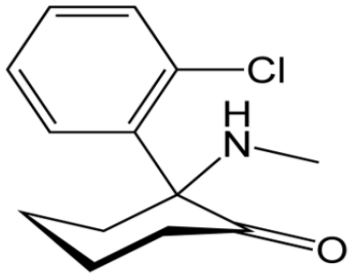
✓ In general, in secondary amines the first step is *N*-dealkylation (the product from it is considered a possible metabolite product, then deamination (other metabolite oxidation)

There is one exception (استثناء) though, ***propranolol*** (important, should memorize)

عندي هون استثناء جدًا مهم لازم تكون عارف الاسم و الشكل و كل شي ابسطلك اياها هلأ صح حكينا انه انا ما بقدر اعمل دي امنيشين مباشرة و لازم يسبقها خطوة دي الكيليشن هاد الوضع الطبيعي بس هون الاستثناء بهاد المركب انه بقدر يعمل دي الكيليشن او دي امينيشن دايركت بدون ما يمر بالمرحلة الاولى

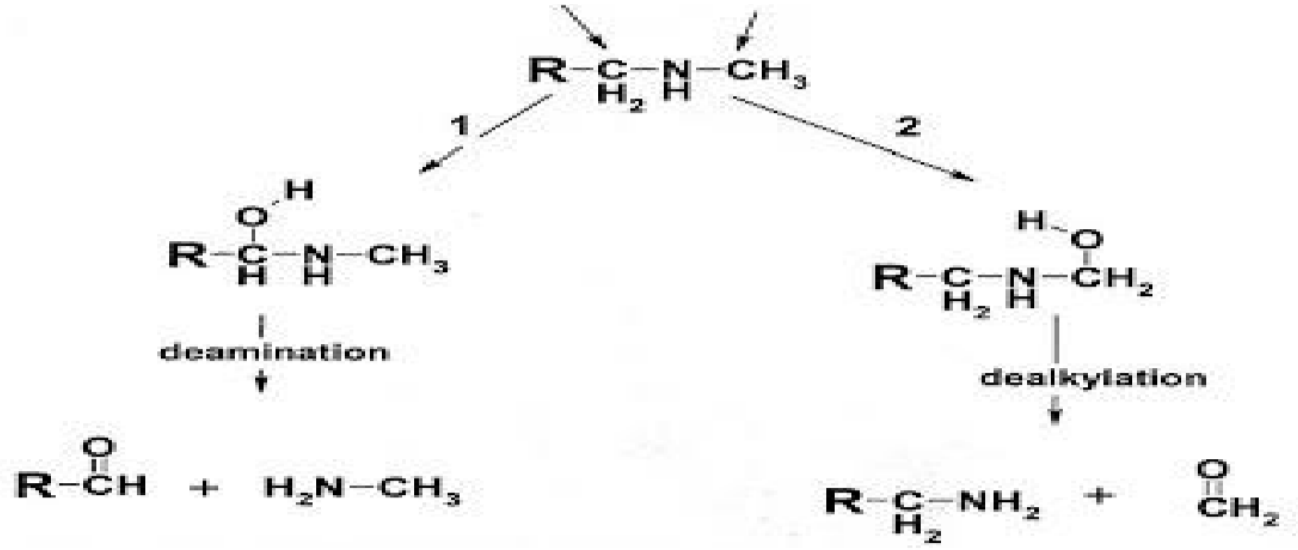

Oxidative N-Dealkylation
Intermediate >carbinolamine
Oxidative Deamination
Can undergo this reaction at once (from the secondary amine)

شوف هاد المركب بقدر يعمل دي الكيليشن عادي بس ما بقدر دي امنيشن مشان لو بدك تعمل دي امينيشن بدك تروح على الفا كاربون يلي قبلها صح مشان تطلعها رح تكتشف انه مااا عندها الفا هيدروجين ف ما رح تقدر تعمل انسيرشن



This compound only undergoes oxidative dealkyation only, and can't undergo deamination, why??
the small alpha carbon (CH3) has an H while the other one don't have any H's so no reaction

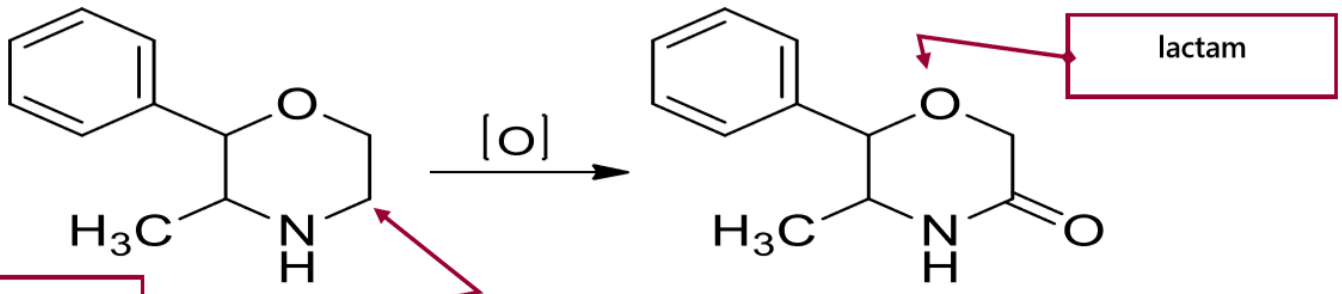
لاحظ انه ال dealkyation and the deaminationنفس الاشي تقريبا, كلا التفاعلين بحدث على كربونه الالفا و بنفس الميكانزيم و الintermediate لكن بفرق باشي واحد (منقدر نحكي انه موقع الالفا) هل هو بعد ام قبل النتروجين
اذا كان بعدها اذن رح تطلع بس الالكيل و هيك التفاعل اسمه dealkylation, اما اذا موقع الالفا بعد النتروجين اذن رح يصير deamination



This is for the aliphatic 2nd amines, now the alicyclic

طيب حكينا عن الاليفاتك هلأ دور الحلقي برضو رح يعطيني لاكتام معلومة على الماشي : لما تختار الفا كاربون اختار اقل وحدة ستيرك مشان اسهل على الانزيم يجي من عندها

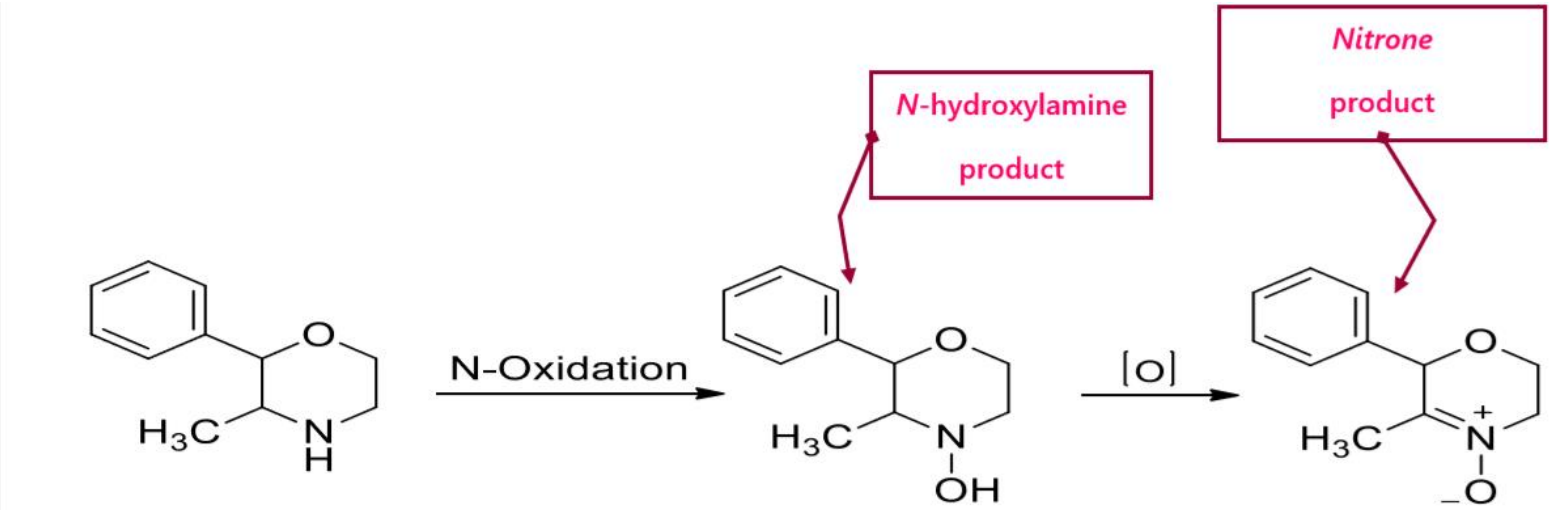
Like the 3°, the cyclic secondary amines undergo the same reaction



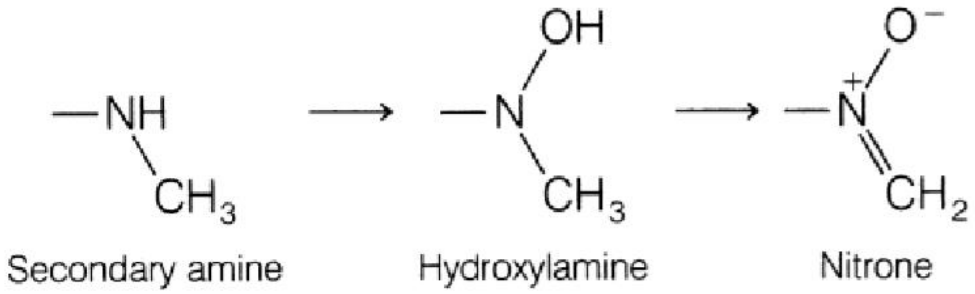
Now all of those reactions occur on the alpha carbon, what if the heteroatom itself got oxidized.

Heteroatom hydroxylation

طيب كل يلي حكيناه قبل عن اكسدة الالفا كاربون طيب هلأ بدنا نحكي لو صارت الاكسدة على الهيتيرو اتوم نفسها مبدئيًا نحنا خلصنا اغلب الفهم و التفاعلات يلي جاي بدك تحفظ فيهم منيح بدك تحفظ الانترميديت و الناتج و الاشكال طبعًا رح اقلكم مين الاشكال الحفظ بس مشان تكون بالصورة و تركز من هلأ



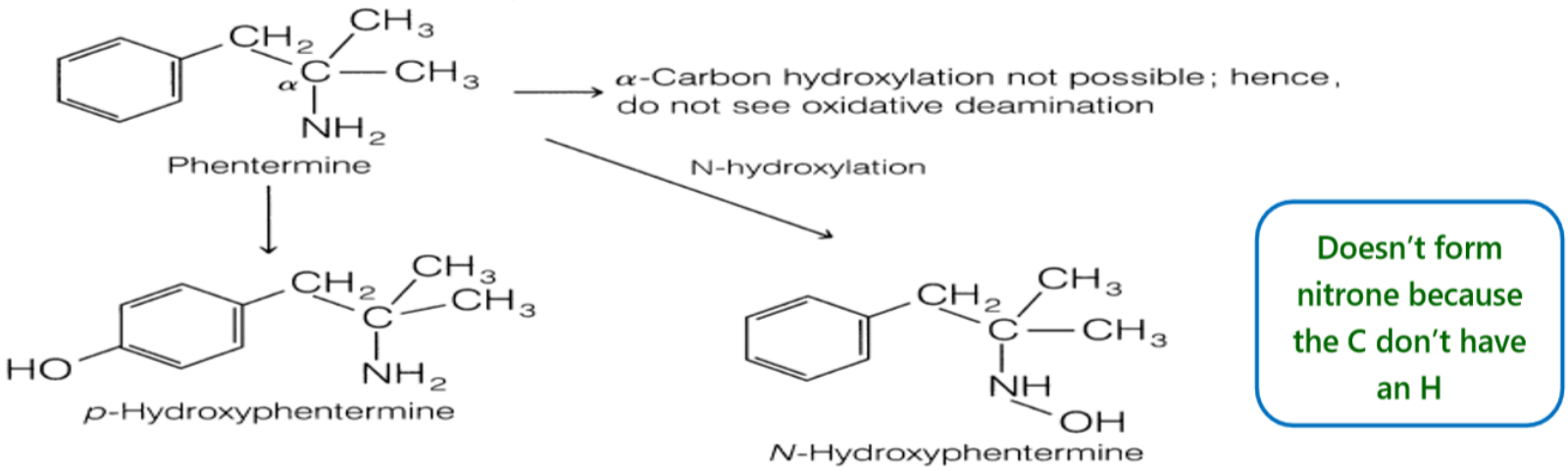
Here the heteroatom itself is oxidized and turn into these compounds

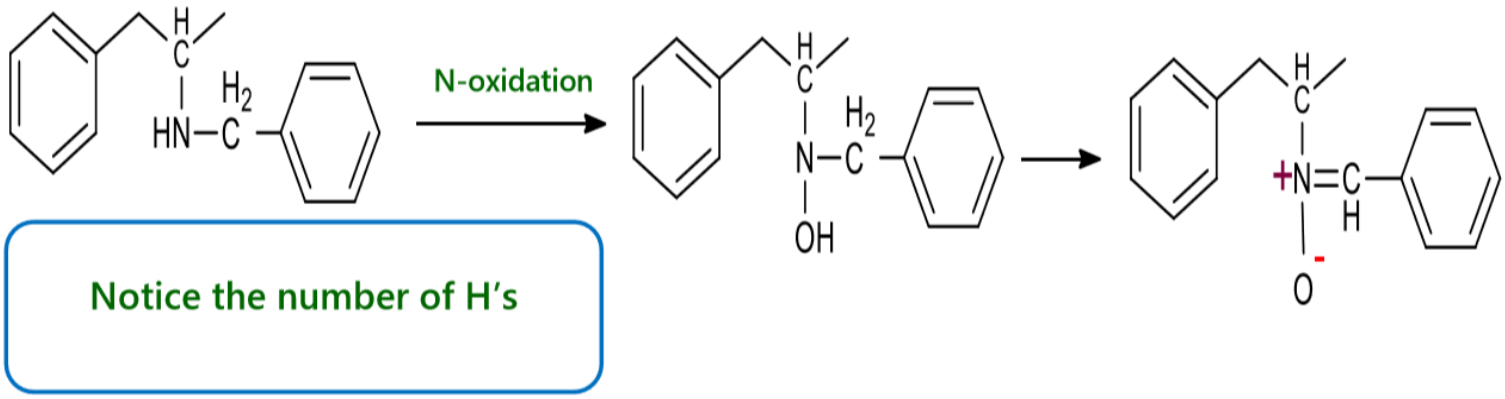


هون عندي سكندري امين حكينا دور نعمل اكسده على الهيتيرو اتوم ف بروح اعمل انسيرشن عند ال N بطلع عندك ناتج اسمه (ان هيدروكسل امين) بعدين رح يصير عندك كمان اكسدة و يعطيك نايترون معلومات رح تكون من ضمن الخيارات لحتى تتخربط :

1. النيتروجين بصير عليها شحنة موجبة لانها كونت ٤ روابط و السالب على الاكسجين مو العكس
2. معلومة اهم : انا بحط الرابطة الثنائية عند الجهة يلي فيها تفرعات اكتر لانه حكينا بالسكند ازا بتتذكرو انه الرابط الثنائية يلي عليها تفرعات اكتر هي اكتر استقرار

هون اكيد هاد المركب ما بقدر يعمل اكسدة على الفا كاربون ليه ؟ لانه مااا في الفا هيدروجين ف بعمل اكسدة على الهيتيرو اتوم نفسها طالما هي مو اكسجين





طيب هاد المثال بدي تلقط منه فكرة هون بدي اعمل اكسدة على النيتروجين بروح بدي اعمل الدبل بوند متل ما تعلمنا السؤال وين احط الدبل هاي ؟ لو عملت الدبل على الكروبونة يلي على اليمين بطلع عندي كونجوجيتد سستم و لو عملتها من فوق بكون عملتها عند الكربونة يلي عندها تفرعات اكتر بس اني اعمل كونجوكيتيد سستم اكتر استقرار من انه اعملها على اكتر تفرعات يعني هيك شو بصير الترتيب عندي

انه يكوّن كونجوكيتد سستم اكتر استقرار من عدد التفرعات اما لما بكون بقارن بعدد التفرعات بس بكون الاكتر عدد اكتر استقرار

Secondary amine>>

- At the alpha carbon >> oxidative dealkyation and then deamination (there must be an H) also remember the ***propranolol***

- In the cyclic compound it would give a lactam (the alpha C is within the ring)

- If I oxidized the N itself>> it would give hydroxylamine>> which can be oxidized to a nitrone

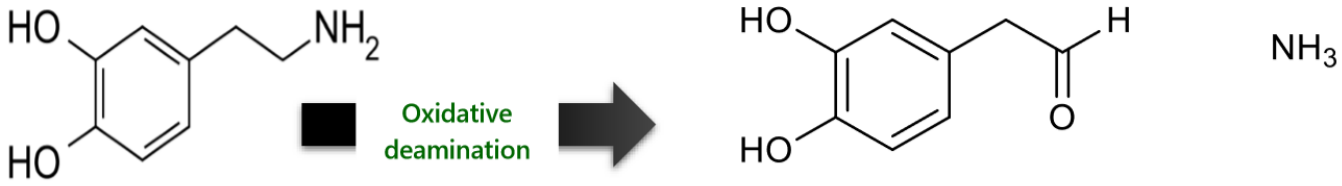
Primary amines

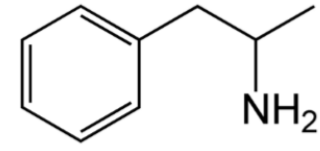
Primary amines normally undergo oxidative deamination or *N*-oxidation. (endogenous compounds such as neurotransmitters oxidized via *mono-amine oxidase*

الرايمري امين جدًا سهل و بسيط تفاعلاته هم شغلتين يا بعمله دي امنيشن و بطير مجموعة الامين او بعمل اكسدة على ذرة ال N نفسها و تلقائيًا انت عارف انه ما رح يصرله دي الكيليشن ،ليه ؟ لانه برايمري يعني عنده ٢ هيدروجين يعني ما عنده الكيل اصلًا مشان يعمللها دي الكيليشن تمام

''They don't undergo dealkyation because there are no alkyl groups attached after it"

They undergo deamination and N-oxidation





A

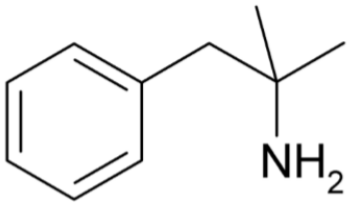
Look at A and B

What is the difference between them??

Well, they are both primary amines (one alkyl attached to the N)

A, alpha carbon has an H while B alpha carbon does not have an H

Could this difference give different products, let's see?



B

طيب هون ركز معي منيح و احفظ منيح كمان هون عنا مركبين و الاتنين برايمري امين بس وين العقدة انه وحدة منهم الالفا كاربون تبعتها عندها هيدروجين و وحدة ما عندها ، طيب بفرق ؟ هلأ رح نحط السكيم لكل وحدة و تبع على كل اسم و سهم

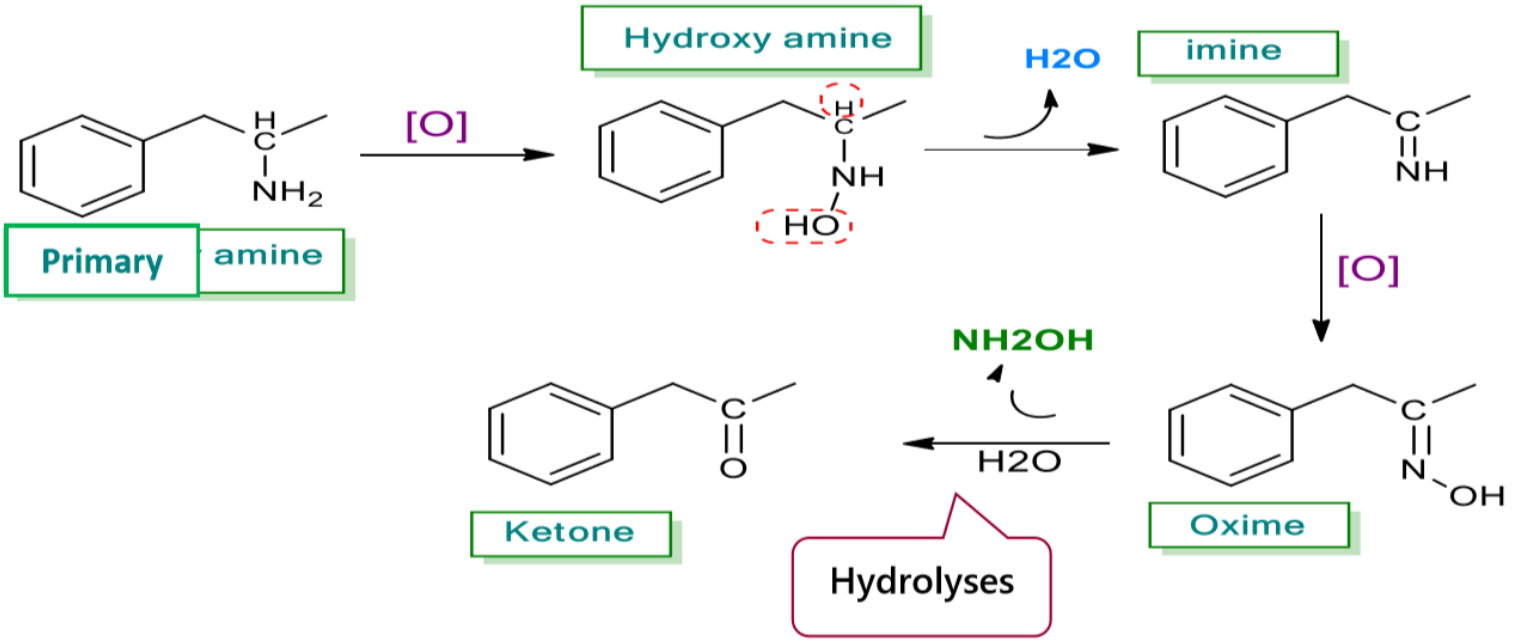
Now the first difference is that, A can undergo (oxidative deamination) while B can't

This concern the alpha carbon oxidation.

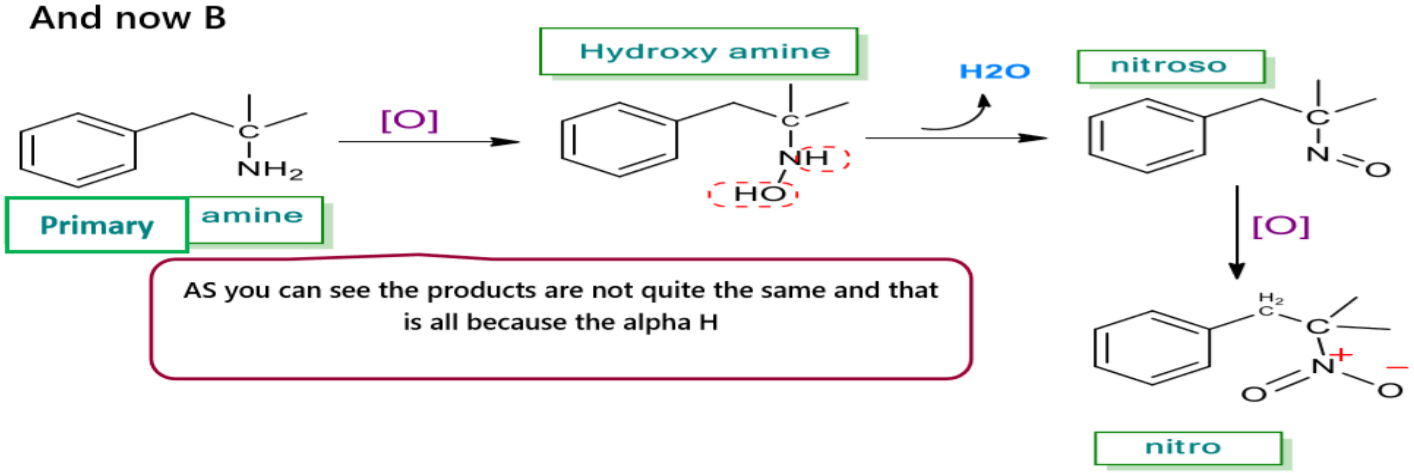
اول فرق عنا انه A بتقدر تعمل دي امينيشن عادي ما هي عندها الفا هيدروجين اما B لا بس هاي مو موضوعنا
موضوعنا التفاعل يلي هيصير على ذرة النيتروجين نفسها كيف رح يفرق

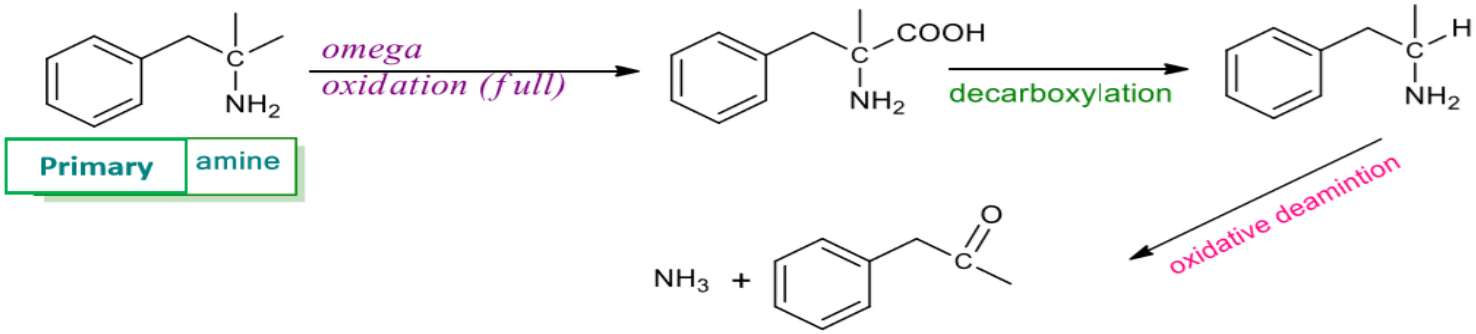
Now the N oxidation reactions>> important

Let's take A first.



And now B





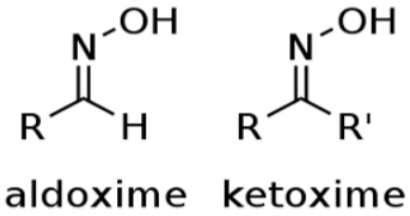
طبعًا احنا تعلمنا هاي الحركة من قبل انه ازا ما في الفا هيدروجين بروح عند اوميجا بعملها فل اوكسيديشن و بعدين دي كاروبكسلايشن بصير في الفا هيدروجين بعدين بعمل دي امينيشن براحتي بالمناسبة فل اوكسيدشين معناها اني امشي بالاكسدة لعند اخر مركب يعني من كحول ل الديهايد لحمض كاربوكسيلي

برضو نجمع افكار البرايمري امين هم اتنين ما في غيرهم يا بعمل دي امنيشن يا بأكسد ذرة النيتروجين نفسها طيب اقسملك اياهم مشان اسهل و اسهل لو بدي اعمل دي امنيشن و في الفا هيدروجين عادي طبيعي بس لما ما يكون عندي الفا هيروجين بروح على حركة الاوميغا لو بدي اعمل اكسده للنيتروجين لو في الفا هيدروجين رح يكون الترتيب كالتالي برايمري امين بعطيني هيدروكسي امين بعطيني امين بعطيني اوكزيم بعطيني كيتون اما لو ما عندي الفا هيدروجين برايمري امين بعطيني هيروكسي امين بعطيني نايتروزو بعطيني نايترو و هي اشكالهم مشان ما تتغلبو فيهم و هم حفظ

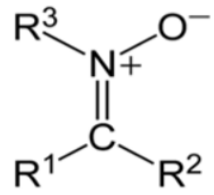
Primary amine:
oxidative deamination and N-oxidation.

The deamination depends on if there is an alpha H or not, if there was not an H then we oxidate an omega carbon to a carboxylic acid and we decarboxylate and lastly we deaminate.

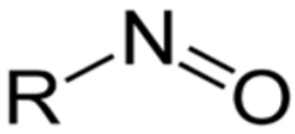
N-oxidation >> also it differs if there is an alpha H or not (go back to the scheme> memorize it well)



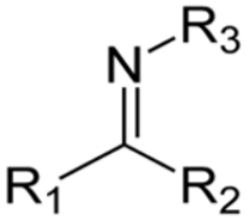
Oxime



nitrone



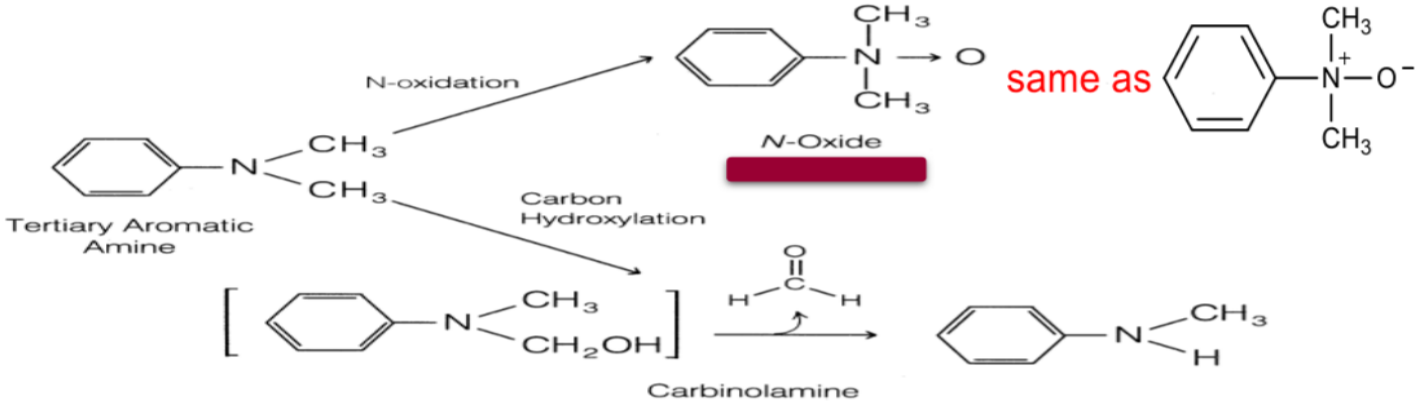
nitroso



imino

Aromatic amines and heterocyclic Nitrogen compounds

Tertiary aromatic amines.



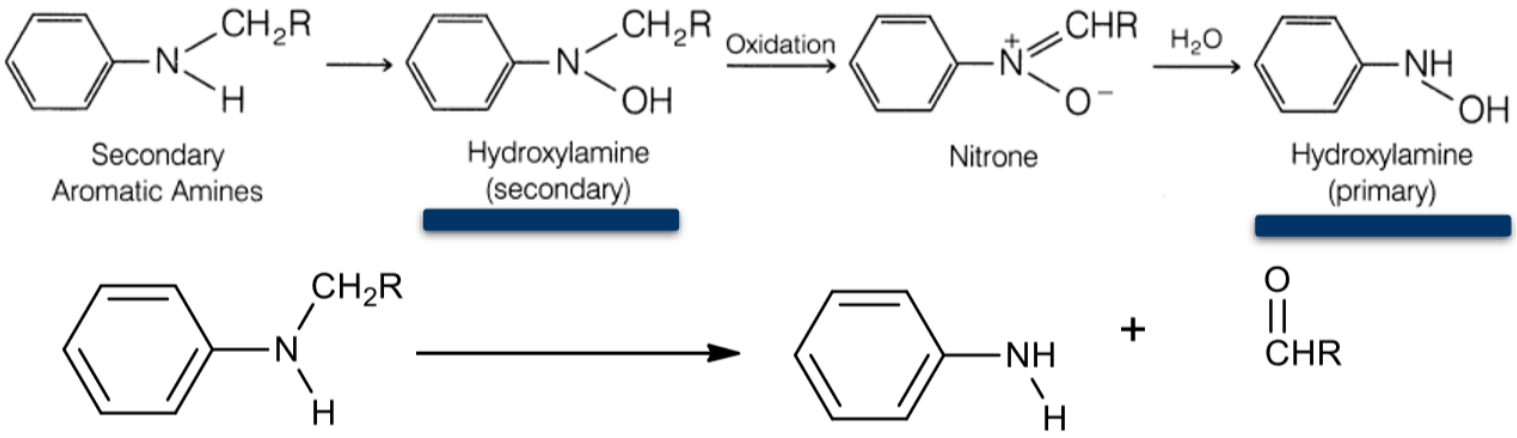
Tertiary aromatic amines will undergo *N*-dealkylation and *N*-oxide formation

رح ندخل هلأ فكرة الاروماتك لما تكون متصلة بالنيتروجين بكل حالاته تيرتشري و سكندري و برايمري

هلأ التيرتشري اروماتك امين انه وحدة من الالكل جروب بتكون حلقة اروماتك و اله تفاعلين اما دي الكيليشن او بتأكسد ذرة النيتروجين

Secondary amines undergo *N*-dealkylation and *N*-oxidation to give *N*-hydroxyl amines which will oxidized again to give nitrone derivatives, which they may hydrolyze to primary hydroxylamines

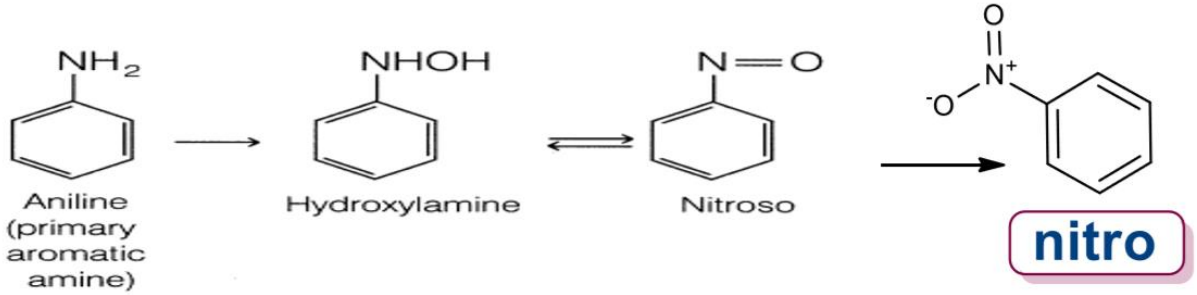
السكندري امين برضو بصيرله دي الكيليشن و و اكسده للنيتروجين بس الفرق انه بعد الاكسدة ممكن يصرلهم هيدروليسز و يعطوني هيدروكسل امين الجملة بالزبط هيك The difference between 2 amine and 2 aromatic amine is that the aromatic one can undergo hydrolysis to form hydroxylamine هيدروكسل امين يعني امين احد تفرعاته كحول OH



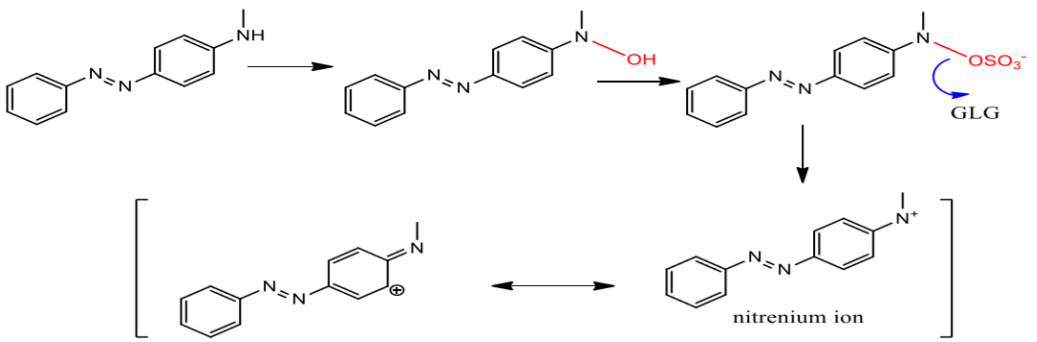
Primary aromatic amines first produce hydroxyl derivative, then to nitroso and then nitro

""There is no alkylation because there aren't any alpha hydrogens""

برضو البرايمري رح يصرله اكسده على ذرة النيتروجين بعطيني هيروكسيل امين بعدين كمان اكسدة و بعطيني نايتروزو بعدين نايترو كمان مرة احفظو الشكل و الاسم



Aromatic amines are considered carcinogenic (lead to cancer) : activated by *N*-oxidation to make them highly electrophilic and alkylated by DNA, RNA



One of the oxidation reactions for the aromatic amines, is to convert it to a hydroxyl amine, (OH attached to N)

Now this metabolite can undergo Phase 2 reaction (conjugation) which is to get covalently bonded to sulfate group (SO4-), now this group is a very good leaving group and it leaves the drug.

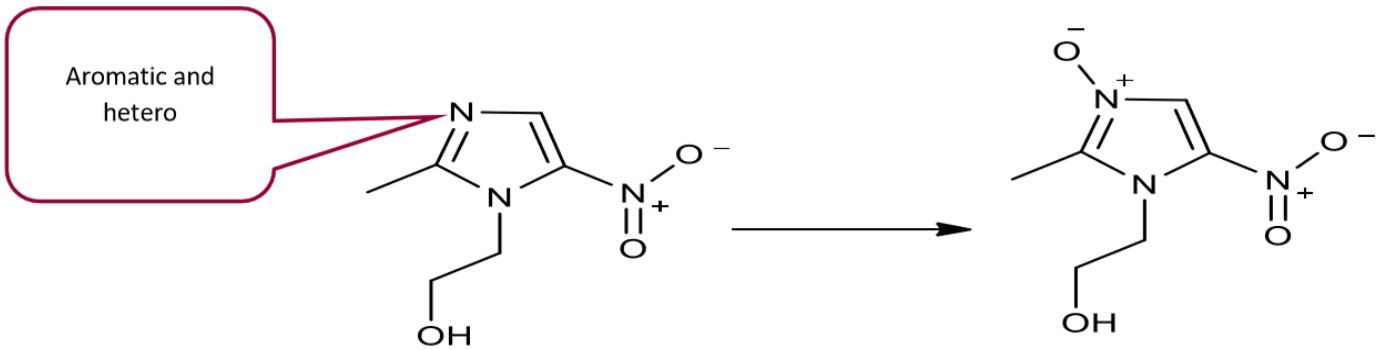
As it leave the drug, it create a positive charge on the N ***(nitrenium ion)*** >حفظ< and there is a resonance which make the benzene loses its aromaticity

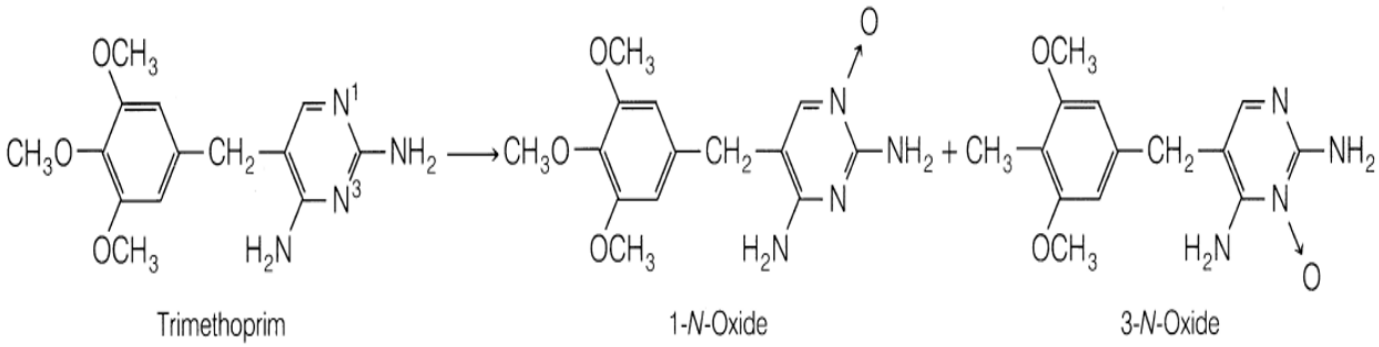
All of this make this drug very reactive and could react with DNA or a protein, that's why it is carcinogenic

هون لقطة مهم كمان لما نصنف هالمركب انه بسبب سرطان بقلك انا لما يكون عندي نيتروجين جنب حلقة بنزين هاد شي سيء على فكرة اقلك ليه لانه لما يتأكسد اول مرة و يصير عليه OH رح يرتبط مع مجموعة SO3 و يصير نشط و بدك تعرف انه ال SO3 is a good leaving group يعطي بتمسك حالها و بتطلع و لما تطلع بتترك على النيتروجين شحنة موجبة (نيترونيوم ايون) و هون المصيبة و هون لقطة انها توكسيك ليه ؟ لانه لما يصير شحنة موجبة شوف الشكل صار مجال للريزوننس يعني رح تخرب حلقة البنزين يعني رح تبطل اروماتك يعني بطل مستقر المركب و بصير يربط ب اي شي حتى لو DNA

***N*-oxidation of N atoms inside heterocycle** occur less common to produce *N*-Oxide metabolite (**hetero and aromatic)**

طيب لما يكون الهيتيرو اتوم جوا الحلقة و هاي الحلقة اروماتك هو تفاعل واحد بس حط سهم و اكسجين عند ال N اللي هي نفسها موجب على النيتروجين و سالب على الاكسجين



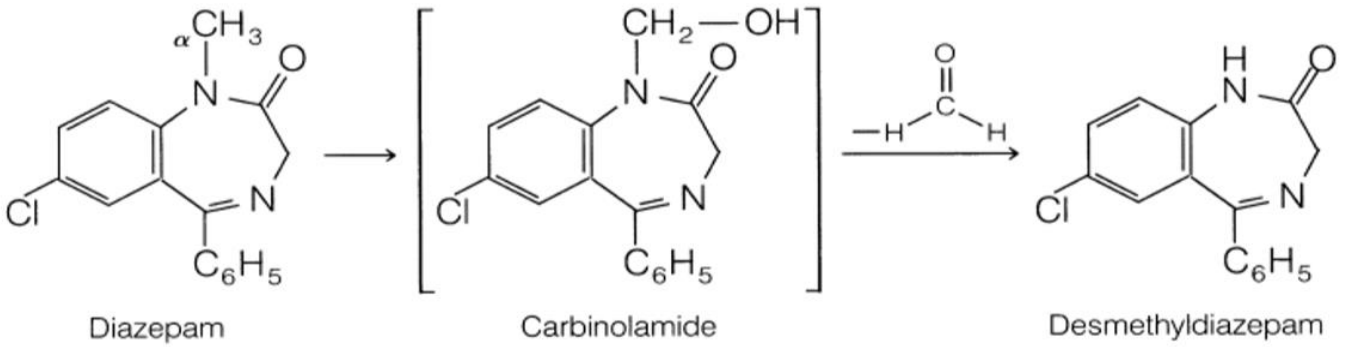


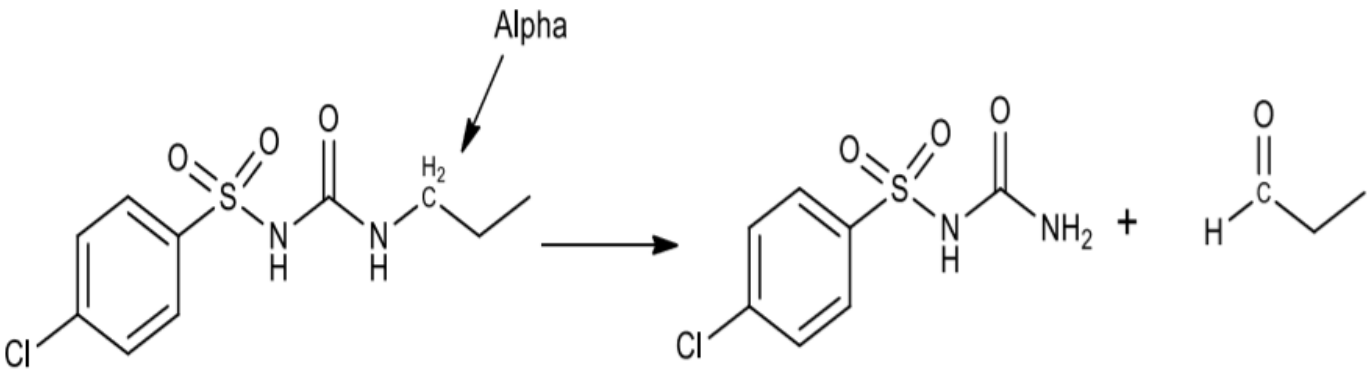
Amides

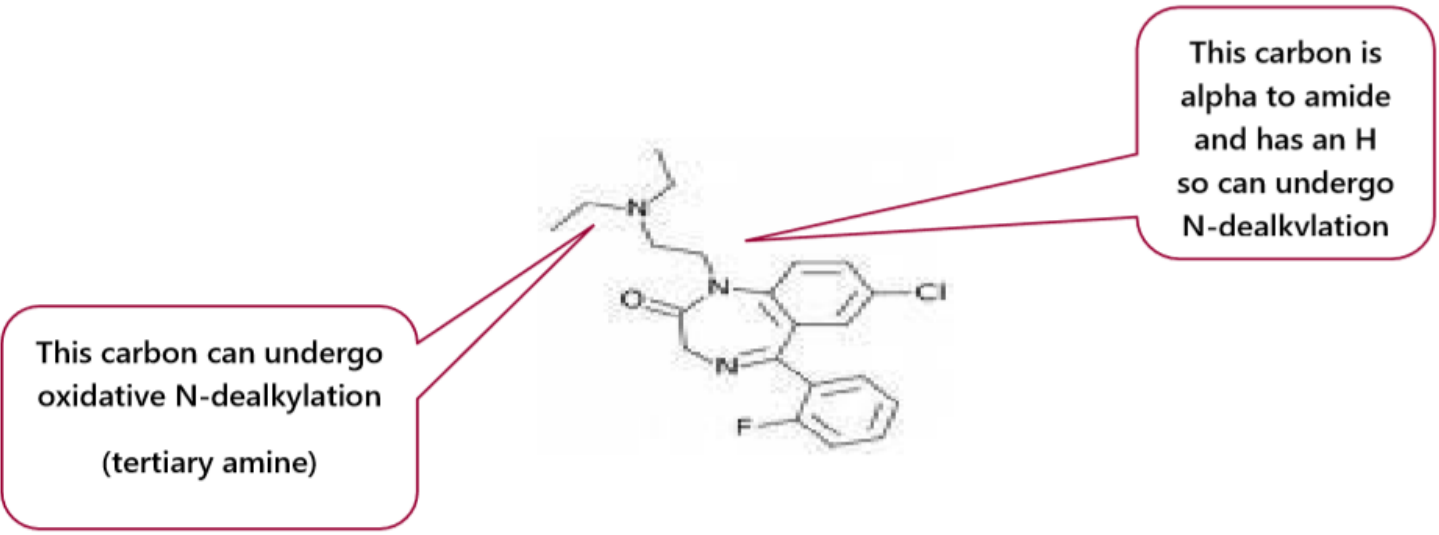
- Oxidative C-N cleavage (α- carbon hydroxylation> add OH to the alpha carbon if there was an H) and *N*-hydroxylation reactions (if the N had an H).

Oxidative dealkylation occur through **carbinolamide** intermediate, unstable, fragmentation to form *N*-dealkylated product (Diazepam

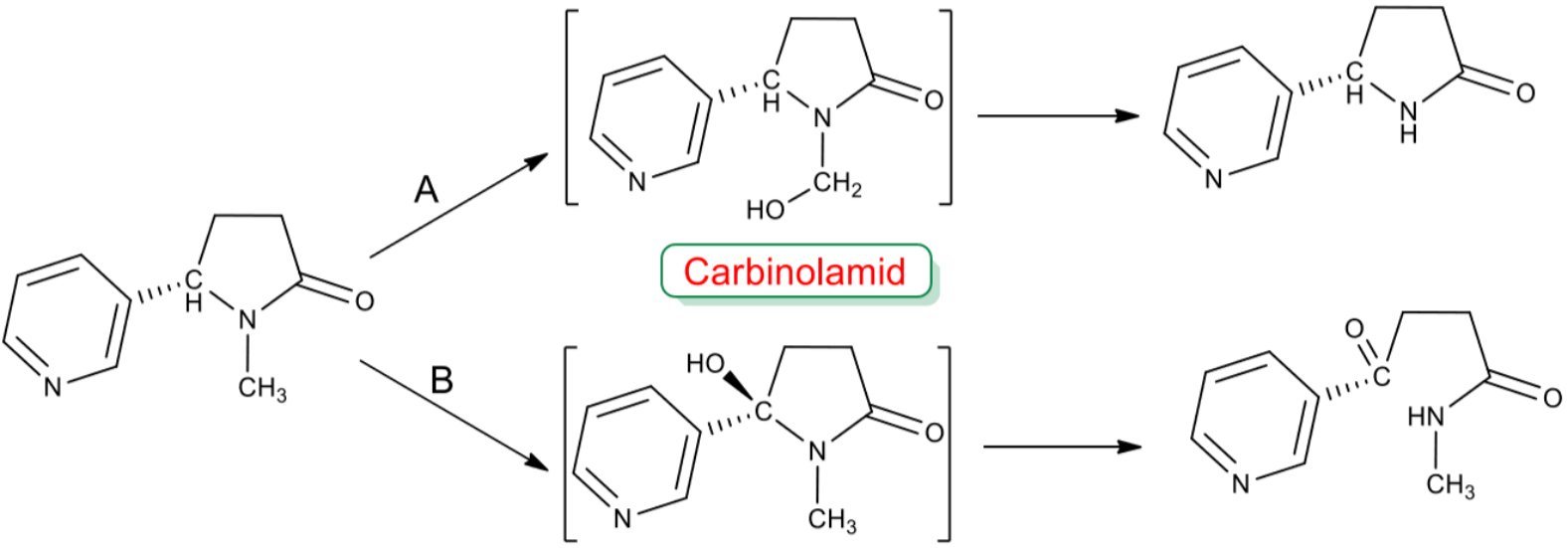
هون رح نحكي عن اخر شي بهاد البارت يلي هون الاميد بصيرله تفاعلين بس ركز معي بشغلة هون انه لما اعمل دي الكيليشن بعملها للانترنيديت هو بالاخر انت برضو رح تشيل الالكيل و تحط بدالها هيدروجين بس بهمك الفكرة لما يكون السؤال عن الميكانزم يعني شوف المثال هاد






This carbon is alpha to amide and has an H so can undergo N-dealkvlation
This carbon can undergo oxidative N-dealkylation
(tertiary amine)

Lactams, in the same way by forming carbinolamide that lead to C-N breakage (Cotinine)

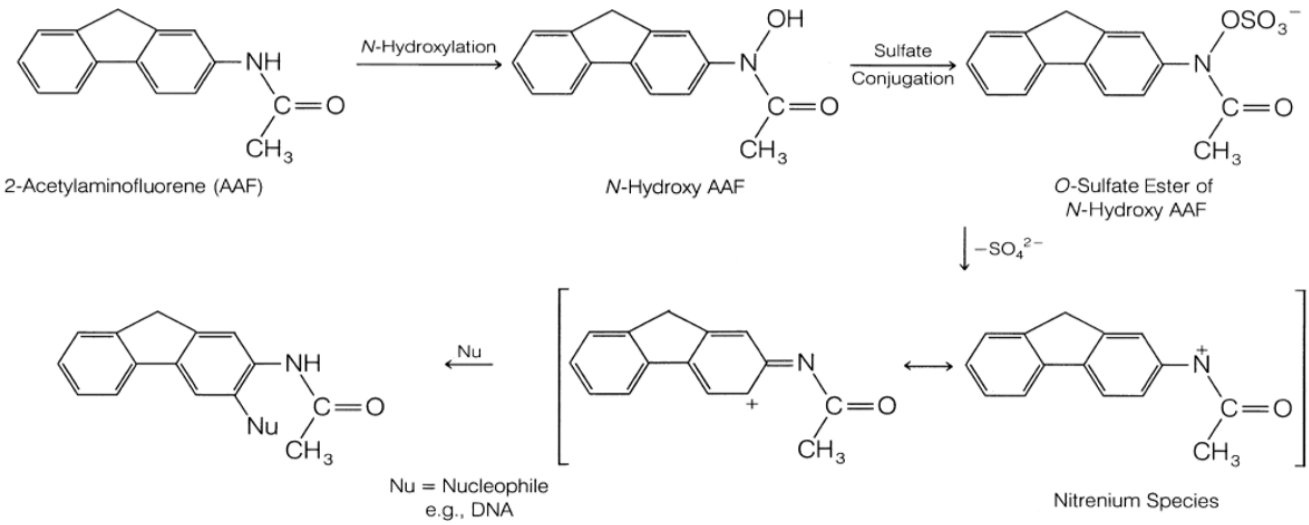


Route A: oxidative N-dealkylation
Route B: Ring opening reaction (alpha carbon is in the ring) and unlike the amine, the lactams cause the ring to open >> while amines convert to cyclic amides (lactams)

هون بدي اوصلك فكرة لما يكون عندك اميد لما اشتغلنا على الالفا كاربون يلي برا الحلقة صار عندي دي الكيليشن طبيعي اما لما اشتغل على يلي جوا الحلقة يلي رح يصير انه رح تفتح الحلقة الكسر بصير بين النيتروجين و الالفا كاربون مو تروح تكسر من عند الكربونيل

Aromatic amides, minor extent, toxicological importance, 2-acetyl aminoflourene (AAF) [*N*-oxidation, sulfonation, then nitrinum ion production] (just like the aromatic amines)

نفس فكرة الاروماتك امين بالزبط ، وجود النيتروجين جنب الاروماتك سيييء و توكسيك و هي مثال كمان مشان تثبيت الفكرة



هيك منكون خلصنا اول بارت و هي جدول يلخص و يرتب افكارنا فيه كل فنكشنل جروب مع اشكالها سواء تيرتشري او برايمري او سكندري و شو التفاعل و شو الانترميديت و شو الناتج

Functional Group	Reaction	Intermediate	Product/s
Aromatic rings (benzene(	Hydroxylation at para position (there other 3 routes)	epoxide called arene oxide	Arenol (OH at para)

Olefin (alkene)	Hydroxylation	Epoxide	Trans Diol
Benzylic/ Allylic carbon	Oxidation	–	Addition OH and can oxidize to (aldehyde, ketone) and carboxylic acid
α-Carbon to carbonyl & imines	Oxidization	–	Addition OH at alpha C
Aliphatic carbon atoms (ω & ω-1)	Oxidation	–	Addition OH and can oxidize to (aldehyde, ketone) and carboxylic acid
Alicyclic oxidation	**oxidation**	–	Addition of OH at C3 & C4 (cic or trans)
Tertiary amines	N-dealkylation oxidation (cyclic amine)	carbinolamine	2nd amine + carbonyl Lactam (the cyclic)
Secondary amine	N-dealkylation) Deamination)) N-oxidation))	Carbinolamine	1^0 amine + carbonyl) Ammonia +carbonyl)) Lactam>from the cyclic)) Hydroxy amine >[O]>nitrone (α C in the ring)
Primary amine	Deamination) N-oxidation))	Carbinolamine	Ammonia + carbonyl) go back to the scheme))
Aromatic amines	N-dealkylation) Oxidation))	Carbinolamine	carbonyl + amine (2 or 1) 3^0> N-oxide 2^0> 2° hydroxylamine>nitrone> 1^0 hydroxyamin 1^0 >1^0 hydroxyamine >nitrozo >nitro
hetero and aromatic N	Oxidation	_	N-oxide
Amides	oxidative N-dealkylation Ring opening	carbinolamide	Carbonyl + amine Cleave the C-N and opens the ring

-GOOD LUCK!-